

**ZONENSPEZIFISCHE ERGEBNISSE EIN UND ZWEI JAHRE NACH
MATRIXGEKOPPELTER AUTOLOGER CHONDROZYTENIMPLANTATION
BEI ISOLIERTEN KNORPELSCHÄDEN AM KNIEGELENK**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Fabian Raphael Wissing
aus Offenburg

Gießen 2012

Aus dem Zentrum für Orthopädie
Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Markus Rickert
(Direktor bis 2010: Prof. Dr.med. Henning Stürz)
Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen

Betreuer: Dr. Basad
Gutachter: Prof. Dr. Stürz
Gutachter: Prof. Dr. Gattenlöhner
Tag der Disputation: 30.04.2013

Inhalt

1	EINLEITUNG	1
1.1	ZIELE DER ARBEIT	5
2	MATERIAL UND METHODEN	6
2.1	DIE MATRIXGEKOPPELTE AUTOLOGE CHONDROZYTENIMPLANTATION (MACI)	6
2.2	BEFUNDERHEBUNG	9
2.2.1	<i>Die drei verschiedenen Score-Systeme</i>	<i>9</i>
2.2.2	<i>Meyers-Score</i>	<i>10</i>
2.2.3	<i>Tegner-Lysholm-Score</i>	<i>11</i>
2.2.4	<i>Lysholm-Gillquist-Score</i>	<i>12</i>
2.3	DURCHFÜHRUNG DER BEFRAGUNG	13
2.4	PATIENTENGUT	14
2.5	EINSCHLUSSKRITERIEN UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	15
2.6	PATIENTENKOLLEKTIV	15
2.7	STATISTISCHE VERFAHREN	16
3	ERGEBNISSE	18
3.1	GESAMTScores	19
3.1.1	<i>Scores im Gesamtkollektiv</i>	<i>19</i>
3.1.1.1	<i>Meyers-Score im Gesamtkollektiv</i>	<i>19</i>
3.1.1.2	<i>Tegner-Lysholm-Score im Gesamtkollektiv</i>	<i>21</i>
3.1.1.3	<i>Lysholm-Gillquist-Score im Gesamtkollektiv</i>	<i>23</i>
3.1.2	<i>Gesamtscores in Abhängigkeit von Defektlokalisation</i>	<i>25</i>
3.1.2.1	<i>Meyers-Score in Abhängigkeit von Defektlokalisation</i>	<i>25</i>
3.1.2.2	<i>Tegner-Lysholm-Score in Abhängigkeit von Defektlokalisation</i>	<i>28</i>
3.1.2.3	<i>Lysholm-Gillquist-Score in Abhängigkeit von Defektlokalisation</i>	<i>31</i>
3.1.3	<i>Gesamtscores in Abhängigkeit von Ätiologie der Defektentstehung</i>	<i>34</i>
3.1.3.1	<i>Meyers-Score in Abhängigkeit von Ätiologie der Defektentstehung</i>	<i>35</i>
3.1.3.2	<i>Tegner-Lysholm-Score in Abhängigkeit von Ätiologie der Defektentstehung</i>	<i>37</i>
3.1.3.3	<i>Lysholm-Gillquist-Score in Abhängigkeit von Ätiologie der Defektentstehung</i>	<i>39</i>
4	DISKUSSION	42
5	ZUSAMMENFASSUNG	50
6	SUMMARY	52
	ABKÜRZUNGEN	53
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	54
	TABELLENVERZEICHNIS	56
	LITERATURVERZEICHNIS	57
	PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	64

Inhalt

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	65
DANKSAGUNG.....	66
TABELLARISCHER LEBENSLAUF.....	67

1 Einleitung

Knorpeldefekte am Kniegelenk können aus traumatischen Ereignissen oder auch aus dauerhaften Fehlbelastungen resultieren. Unabhängig der Genese des Knorpelschadens sind Gelenkdefekte jedoch häufig der Beginn einer generalisierten Kniegelenksarthrose. Dies führt langfristig zu einer schmerzhaften Funktionseinschränkung des Kniegelenks, was letztlich wiederum zu einem Verlust an Lebensqualität führt.

Hyaliner Knorpel imponiert lichtmikroskopisch in Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) mit einer milchig-bläulichen Farbe und bedeckt die artikulierenden Flächen von Gelenken. Dabei ist er durch seine hohe Kompressionsfestigkeit in der Lage, hohe Druckbelastungen abzufangen und auf die Gelenkflächen zu verteilen. Dabei ist hyaliner Knorpel ein zellarmes Gewebe, welches aus einer geringen Anzahl Chondrozyten (2 – 3 %) besteht, die für die Produktion, Organisation und Aufrechterhaltung der extrazellulären Matrix (EZM) verantwortlich sind (Poole 1997). Chondrozyten sind metabolisch aktive Zellen, welche eine große Menge an EZM produzieren, in die sie sich regelrecht einmauern. So entsteht das Bild einer matrixfreien Knorpelzellhöhle, über welche die Chondrozyten mit ihrer Umgebung in Kontakt stehen. Die einzelnen Chondrozyten bilden einzeln oder mit mehreren Knorpelzellen zusammen die sogenannten Chondrone, welche von einem Flüssigkeitssaum umgeben sind und von einer rundum verdichteten EZM umschlossen werden (Putz 2008). Durch Sekretion verschiedener lysosomaler Enzyme steuern sie auch den Abbau der Matrixkomponenten (Drenckhahn et al. 2003) und halten so die Homöostase aufrecht. Die stark basophile EZM macht über 80 % des Knorpelgewebes aus und setzt sich überwiegend aus Wasser, Kollagen, Proteoglykanen (PG) und Hyaluron zusammen (Lüllmann-Rauch 2003). Kollagen ist die strukturelle Hauptkomponente der Knorpelmatrix und besteht zu 90 % aus Kollagen II, 1 % Kollagen IX, 3 % Kollagen XI und Kollagen X. Ebenso findet ein geringer Anteil an Kollagen VI, welches jedoch nicht spezifisch für Knorpelgewebe ist und auch in anderen Geweben exprimiert wird (Diab et al. 1996). Das Kollagen II bildet dabei das architektonische Grundgerüst der Knorpelmatrix (Eyre 1991), insbesondere des hyalinen Knorpels und bildet somit das Rückgrat der kartilären Kollagene. Es wird von drei identischen Polypeptidketten aufgebaut, die als Tripelhelix Kollagenfibrillen bilden (Mendler et al. 1989). Kollagen II zeichnet sich in erster Linie durch seine hohe Steifigkeit aus (Putz 2008), während Kollagen IX sich entlang der Oberfläche von Kollagen II-Molekülen säumt und an

1 Einleitung

deren Überkreuzungsstellen für die Quervernetzungsstabilisierung eine wichtige Rolle einnimmt (Mayne 1989; Drenckhahn et al. 2003). Kollagen X wird nur von hypertrophen Knorpelzellen sezerniert und findet sich vor allem in Wachstumsfugen und kalzifiziertem Knorpel, wobei Kollagen X mit Kollagen II assoziiert ist (Mayne 1989). Die Kollagenfibrillen spielen als tensile Elemente die Schlüsselrolle in der Stabilisation der Gewebestruktur. Spezielle Oberflächenproteine sorgen für eine Verankerung mit der EZM als auch mit sich selbst (Mendler et al. 1989). Proteoglykane vom Typ Aggrecan verbinden sich mit Hyaluron zu großen Proteoglykan-Aggregaten, welche sich durch ihre enorme Wasserbindungsfähigkeit auszeichnen (Lüllmann-Rauch 2003). Der hohe Gehalt an hydrophilen polyanionischen Proteoglykanen im Knorpel erzeugt einen osmotischen Gradienten, welchem Wasser bestrebt ist zu folgen, um in den Knorpel einzudringen. Der hohe Quelldruck (200 N/cm^2) wird jedoch durch das starre dreidimensional verflochtene Kollagennetz wieder abgefangen (Pfander 2005). Dadurch kann der Gelenkknorpel intraartikuläre Spannungsspitzen in nahezu jeder Gelenkstellung breitflächig auf den subchondralen Knochen übertragen (Putz 2008). Bei Gelenkbewegungen wird der Gelenkknorpel etwas deformiert, so dass ein hydrostatischer Druckgradient innerhalb des Knorpels entsteht, welcher Flüssigkeit in den Gelenkspalt austreten lässt. Die für den Stoffaustausch erforderliche Flüssigkeitsbewegung wird so gewährleistet. Wird der Stoffwechsel durch längere Ruhigstellung reduziert, entfällt die mechanische Deformierung des Knorpels. Die ausgepresste Gewebsflüssigkeit verbindet sich im Gelenkspalt mit der Synovia und ermöglicht dadurch ein nahezu reibungsloses Aneinandergleiten der sich gegenüberliegenden Gelenkflächen (Putz 2008). Hyaliner Knorpel ist ein bradytrophes Gewebe mit wenig reparativem Potential. Als Gründe seien hierfür zum einen die physiologischen Eigenschaften der Chondrozyten zu nennen, welche nach ihrer Entdifferenzierung kaum noch regeneratives Potential besitzen sowie zum anderen die morphologischen Eigenschaften des Knorpels. Die Chondrozyten sind fest in die sie umgebende Knorpelmatrix eingemauert. Initial macht sich ein Knorpelschaden histologisch durch oberflächliche Chondrozytennekrosen und Fibrillationen der Kollagenfasern bemerkbar (Pfander 2005; Mohr 1984). Im Verlauf kommt es dann zu einem Verlust an Proteoglykanen, wodurch aus der Störung der extrazellulären Mikroarchitektur eine Knorpelerweichung resultiert (Buckwalter 2002). Bleibt der Knorpeldefekt unbehandelt, so führt dies letztlich zur Progression einer Arthrose (Browne et al. 2005). Es gibt zahlreiche Behandlungsansätze zur Therapie von

1 Einleitung

Knorpelschäden. Diese reichen von einfachen, konservativen Maßnahmen bis hin zu invasiven Therapieoptionen. Bei der konservativen Behandlung stehen physikalische Maßnahmen, die Applikation von Salben und die intraartikuläre Injektion von knorpelstimulierenden Substanzen, wie Hyaluronsäure, im Vordergrund. Die konservative Therapie dient jedoch oftmals lediglich dazu Symptome zu lindern, bestenfalls eine Progression zu verlangsamen. Als *Lavage* bezeichnet man die arthroskopische Gelenkspülung, welche lediglich das Gelenk von Entzündungsmediatoren und Zelldetritus befreit (Hunziker 1999). Beim *Shaving* und *Débridement* können lokale Knorpel- und Meniskusauffaserungen arthroskopisch abgetragen werden, wobei beim *Débridement* zusätzlich noch partielle Synovektomien durchgeführt werden können. Dennoch ist es mit diesen Verfahren nicht möglich eine Regeneration des geschädigten Knorpels zu induzieren (Steinwachs et al. 2008). Keine Rolle spielen diese Verfahren bei fokalen Knorpelschäden junger Patienten (Steinhagen et al. 2005). Bei älteren Patienten lässt sich, bei schon bestehender Arthrose, meist nur die endoprothetische Versorgung hinauszögern (Lüning et al. 2004). Als Mikrofrakturierung (MFX) bezeichnet man ein von Steadman entwickeltes knochenmarkstimulierendes Verfahren, wobei ein Stößel arthroskopisch kontrolliert in das Gelenk eingeführt und die subchondrale Knochenlamelle mehrfach perforierend eröffnet wird. Der zerstörte Restknorpel wird zuvor mit einer Kürette entfernt (Steadman, JR et al. 2002 Summer; Steinwachs et al. 2008). Die so einströmenden mesenchymalen Stammzellen induzieren die Bildung von Granulationsgewebe, welches sich zu Faserknorpel differenziert und den Defekt ausfüllt. Zum Einsatz kommt diese Technik bei rein chondralen Defekten bis 2 cm^2 (Schewe et al. 2008) und sie wird hauptsächlich bei jungen Patienten angewandt, wobei eine sechswöchige Entlastung sowie die Verwendung einer Motorschiene für die Erreichung des Therapieziels unabdingbar sind (Steadman, JR et al. 2002 Summer; Hunziker 1999). Die biomechanische Belastbarkeit des faserknorpeligen Regenerats ist, verglichen mit den Eigenschaften des hyalinen Gelenkknorpels, minderwertiger, sodass es im Verlauf zu Rezidivbeschwerden kommen kann. Bei kleinen bis mittelgroßen Knorpeldefekten von $1 - 3\text{ cm}^2$ (Schnettler et al. 2008) werden bei der osteochondralen Transplantation oder Mosaikplastik (OATS) Knorpel-Knochen-Zylinder aus einer weniger belasteten Region des Kniegelenks entnommen, z.B. aus dem kranialen Anteil des femoro-patellaren Gleitlagers (Hangody und Füles 2003). Die Zylinder werden dann ohne Fixation in die subchondrale Knochenlamelle eingebracht. Problematisch ist bei dieser Technik

1 Einleitung

insbesondere die Wiederherstellung der Gelenkflächenkongruenz, da die entnommenen Knorpelzylinder in anderen Krümmungsradien vorliegen. Aus der unregelmäßigen Oberfläche resultieren Scherkräfte, welche das Transplantat gefährden können (Anders et al. 2008). Jedoch stellt das begrenzte Reservoir an autologen Knorpel-Knochen-Zylindern und die damit verbundene Spendermorbidity (Hebedefekt, Entnahmemorbidity) dieses Verfahrens ein Problem bei der Behandlung größerer Defekte dar (LaPrade und Botker 2004). Somit kam es in den letzten Jahren zur Entwicklung von Tissue-Engineering-Verfahren, welche auf die Bildung eines hyalin-ähnlichen Knorpelregenerates abzielen. Die erste Generation dieser Verfahren stellt die autologe Chondrozyten Implantation (ACI) dar, welche von Brittberg (Brittberg et al. 1994) beschrieben und bei 23 Patienten mit Knorpeldefekten von 1,6 bis 6,5 cm² erstmals erfolgreich eingesetzt wurde. Ein aus der Tibiakante entnommener Periostlappen wurde auf den Defekt aufgenäht und im nächsten Schritt eine Chondrozytensuspension in die Defekthöhle injiziert. Als Komplikationen dieses Verfahrens treten jedoch häufig Regenerathypertrophien auf (Niemeyer et al. 2008a). Bei der zweiten Generation der ACI wurde anstatt eines Periostlappens eine Kollagenmembran auf den Defekt aufgenäht und dann ebenfalls eine aufbereitete Chondrozytensuspension in die Defekthöhle injiziert. Eine Weiterentwicklung der ACI stellt die matrixgekoppelte, autologe Chondrozyten Implantation (MACI) dar (Behrens et al. 1999), ein Knorpelzellersatzverfahren der dritten Generation. Hierbei werden aufbereitete Chondrozyten auf eine künstliche Kollagenmembran geimpft, wodurch eine Re-Differenzierung der Chondrozyten ermöglicht wird (Fuss et al. 2000). Die Verwendung einer Matrix anstelle eines Periostlappens stellt nicht nur eine Implantationshilfe für den Operateur dar, sondern macht die MACI auch zu einem weniger invasiven Verfahren (Cherubino et al. 2003).

Im Zeitraum von März 2000 bis November 2008 wurden in der Orthopädischen Klinik Gießen 67 Patienten mit isolierten Knorpeldefekten dritten und vierten Grades nach Outerbridge am Kniegelenk mit MACI behandelt. Diese Patienten wurden im Rahmen von Nachuntersuchungen begleitet, wobei nach einem Jahr 48 Patienten und nach zwei Jahren 37 Patienten untersucht wurden. Die Ergebnisse nach sechs, zwölf und 24 Monaten wurden dokumentiert und mit dem präoperativen Zustand verglichen.

1 Einleitung

1.1 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob die Wiederherstellung der Funktionalität bei geschädigtem Knorpelgewebe am Kniegelenk mittels der matrixgekoppelten autologen Chondrozytenimplantation möglich ist. Dabei standen folgende Fragen im Fokus der Untersuchung:

- Lassen sich anhand klinischer Scores Erfolge bei der Behandlung mit der matrixgekoppelten, autologen Chondrozytenimplantation nachweisen?
- Gibt es im postoperativen Verlauf lokalisationsabhängige Unterschiede in den klinischen Scores?
- Haben Einflussfaktoren wie Alter, Body Mass Index (BMI) und Ätiologie der Defektentstehung Auswirkungen auf den Behandlungserfolg?

2 Material und Methoden

2.1 Die matrixgekoppelte autologe Chondrozytenimplantation (MACI)

Die matrixgekoppelte, autologe Chondrozytenimplantation ist eine Methode zur Wiederherstellung von destruiertem Knorpelgewebe, indem autologe Chondrozyten auf einem Zellträger aus Kollagen in den Knorpeldefekt eingesetzt werden (Behrens et al. 2004). Die MACI[®]-Kollagenmembran ist eine 4 x 5 cm² große, dreidimensionale Kollagen I/III-Membran porzinen Ursprungs, welche durch ihren Gehalt an Kollagen I und III auf die Methoden der Knorpelregeneration abgestimmt ist. Dabei regt die Kollagenmatrix die kultivierten autologen Chondrozyten an, dessen Phänotyp zu differenzieren und Kollagen II sowie Glykosaminoglykan (GAG) zu bilden. Die Anordnung der Fasern bewirkt dabei eine hohe Reißfestigkeit. In einem ersten arthroskopisch durchgeführten Eingriff wurden aus einer weniger beanspruchten Gelenkregion, wie etwa der interkondylären Notch, 2 mm³ hyalinen Knorpelgewebes entnommen. So konnte für die folgende Expansion der Chondrozyten auf dem Transplantat eine ausreichend hohe Zellzahl (ca. 200.000) gewährleistet werden. Direkt nach der Biopsie-Entnahme wurde das Knorpelmaterial in ein stabiles Transportgefäß mit steriler Nährlösung gegeben und zusammen mit autologem Patientenserum in das Zellkulturlabor der Firma Genzyme GmbH (Kopenhagen, Dänemark) verschickt. Dort wurde das Knorpelbiopsat mit Phosphate Buffered Saline (PBS) gewaschen und anschließend mechanisch zerkleinert. Um die Chondrozyten aus der Knorpelmatrix zu lösen wurde das Biopsat für zwei bis vier Stunden bei 37°C in einem enzymhaltigen Medium (Kollagenasen, Dispasen) inkubiert. In einem nächsten Schritt erfolgte dann die Zellkultivierung mit Medium und autologem Serum im Brutschrank bei 37°C, bis eine Zellzahl von mindestens zehn Millionen Chondrozyten erreicht war. Schließlich wurden die kultivierten Zellen auf das MACI-Kollagen Typ I/III-Implantat geimpft, wobei mindestens 85 % vitale Zellen vorhanden sein mussten. Vor der Versendung des Transplantats an unser Studienzentrum erfolgte ein Abstrich, um etwaige Kontaminationen ausschließen zu können.

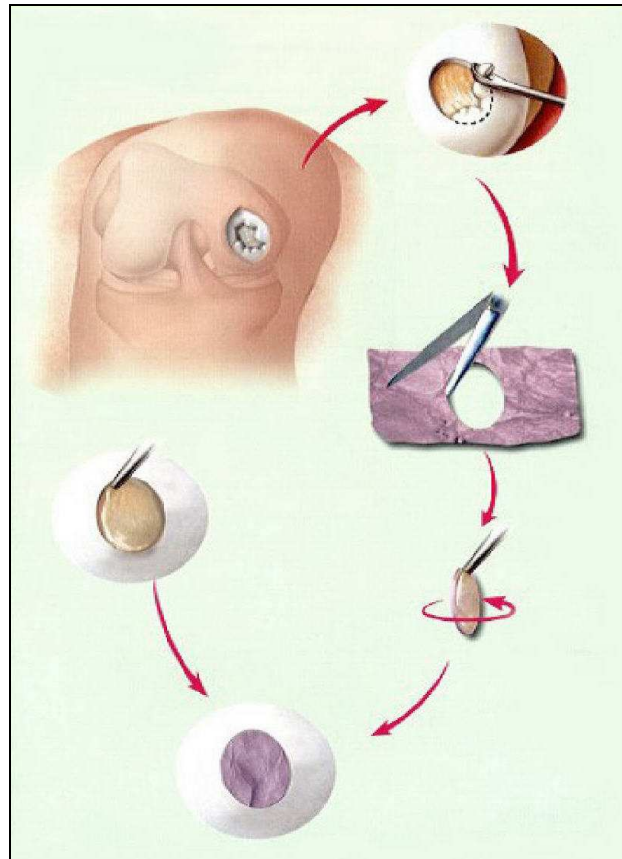


Abbildung 1: Schritte bei Implantation: 1. Entfernung geschädigter Knorpelanteile und Stabilisierung der Ränder 2. Negativabdruck mit Alupapier zur Formbestimmung 3. Ausschneiden der Kollagenmatrix nach Abdruckvorlage 4. Einpassen und Kleben mit Fibrinkleber (Bild: Genzyme)

Die zweite Operation erfolgte in der Regel in Spinalanästhesie oder Vollnarkose bei Blutleere des Oberschenkels. Nach einer Miniarthrotomie wurde der Defektbereich bis auf die subchondrale Knochenlamelle präpariert, ohne diese zu verletzen. Damit wurde eine Einblutung vermieden. Die Defektränder mussten im rechten Winkel sowie möglichst glatt präpariert werden, so dass sie nach allen Seiten von stabilem Knorpelgewebe umgeben waren. Kam es dennoch zu einer Blutung, konnte unter lokaler Anwendung von Epinephrin (Suprarenin, Sanofi-Aventis GmbH, Frankfurt a. M.) eine Blutstillung erfolgen. Um die genaue Größe des Defektareals zu bestimmen wurde mit einem sterilen Stück Aluminiumfolie ein passgenauer 1:1 Abdruck des Defekts hergestellt und mit einer Schere ausgeschnitten (siehe Abbildung 1). Anhand dieser Schablone erfolgte der passgenaue Zuschnitt des Implantats, welches mit der rauhen, chondrozytenbeladenen Seite in Richtung der subchondralen Knochenlamelle gelegt wurde (siehe Abbildung 2). Die Fixation erfolgte mittels Fibrinkleber (Tissucol, Baxter AG, München) an den Defekträndern, wobei darauf zu achten war, dass kein überschüssiger Fibrinkleber im Gelenk verblieb. Um die Tibiakonkavität des

2 Material und Methoden

gegenüberliegenden Gelenkpartners auf den Defekt abbilden zu können, wurde während des Aushärtens des Fibrinklebers das Knie in Streckstellung gebracht.

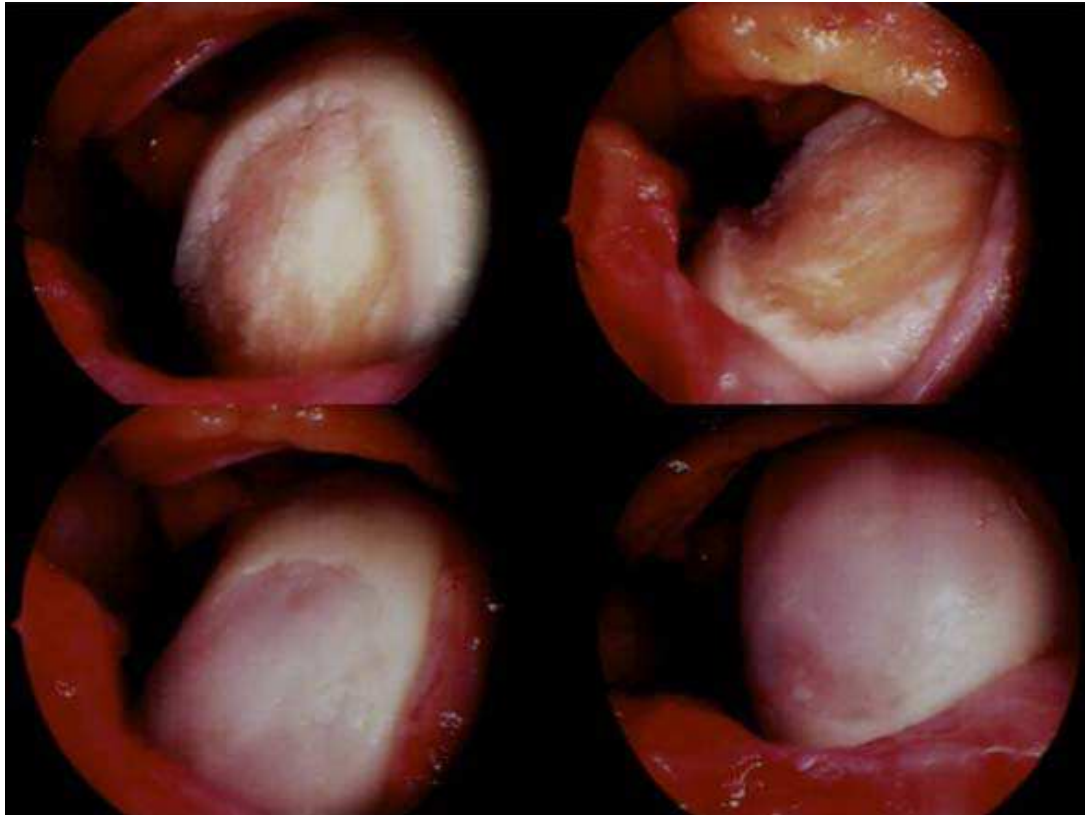


Abbildung 2: Debridement und Implantation der MACI-Kollagenmembran über eine Miniarthrotomie (Foto: E. Basad)

Danach erfolgte das mehrmalige Durchbewegen des Kniegelenks mit anschließender Überprüfung der korrekten Lage des Transplantats. Nachdem sichergestellt werden konnte, dass es keine Nachblutungen gab, wurde ein steriler Wundverband angelegt und das Knie in 10° Beugstellung mit einer dorsalen Gips-Schiene für 48 Stunden ruhig gestellt.

Die postoperative Behandlung begann mit einer passiven Bewegungsschiene (CPM-Schiene). Abhängig von der Lokalisation des Knorpelschadens wurde für die ersten sechs Wochen eine Orthese (Collamed II, medi Bayreuth GmbH, Bayreuth) angelegt, um die Beweglichkeit des Knies zwischen 30° und 90° Flexion zu limitieren. Patienten mit MACI am medialen Femurkondylus (MFK) und lateralen Femurkondylus (LFK) wurden für insgesamt zwölf Wochen mit 10 kg Teilbelastung mobilisiert. Für Patienten mit MACI in PatTro-Lokalisation reichte eine Teilbelastung von drei Wochen aus, lediglich die Beweglichkeit wurde für die ersten drei Wochen auf 60° Flexion limitiert.

2 Material und Methoden

Für den Zeitraum der Teilbelastung erhielten alle Patienten eine Thromboseprophylaxe. Nach 18 Wochen war wieder eine Vollbelastung möglich. Auf Abbildung 3 ist das arthroskopische Bild ein Jahr nach MACI zu erkennen, worauf man die gute Integration des Implantats in den Defekt (Bonding) erkennen kann.



Abbildung 3: Gleicher Patient wie in Abb.2 ein Jahr nach Einsetzen der MACI-Kollagenmembran (Foto: E. Basad)

2.2 Befunderhebung

2.2.1 Die drei verschiedenen Score-Systeme

Als Grundlage zur Erhebung der klinischen Funktionsfähigkeit des Knies wurden drei subjektive Schmerz-, Aktivitäts- und Funktions-Scores zur Patientenbefragung angewandt. So war es möglich die präoperativen Befunde mit den Ergebnissen nach sechs, zwölf und 24 Monaten zu vergleichen, um den Therapieverlauf und Behandlungserfolg dokumentieren zu können.

Je nach Score-System wurden den Patienten unterschiedliche Fragen zur Funktion ihres Knies gestellt und, je nach Antwort, mit einer entsprechenden Punktzahl bewertet. Die

2 Material und Methoden

den Fragen zugeordnete Punktwerte waren den Patienten nicht bekannt und die Fragen wurden stets mündlich gestellt, das heißt, die Patienten haben keine Fragebögen selbst ausgefüllt.

2.2.2 Meyers-Score

Bei diesem von Meyers et al. modifiziertem Score nach Merle d'Aubigné und Postel (d'Aubigné und Postel 2009; Meyers et al. 1989) wird die Kniefunktion nach den Kriterien Schmerz, Funktion und Bewegungsumfang bewertet (siehe Tabelle 2). Maximal können 18 Punkte erreicht werden, wenn keine Schmerzen bestehen, das Gangbild flüssig ist und der Bewegungsumfang mehr als 130° beträgt. Die mögliche Mindestpunktzahl sind drei Punkte. Abschließend werden die Punkte aus den drei Kategorien addiert, woraus sich wie in Tabelle 1 ersichtlich folgende Zuordnungen ergeben:

Tabelle 1: Zuordnung der erreichten Punktzahl im Meyers-Score

Punkte	Bewertung
18	<i>exzellent</i>
15 - 17	<i>gut</i>
12 - 15	<i>ausreichend</i>
< 12	<i>schlecht</i>

2 Material und Methoden

Tabelle 2: Meyers-Score nach Meyers

Kriterium		Punkte
Schmerz	Heftig; kaum Erleichterung durch Schonung und Analgetika	1
	Heftig; Erleichterung durch Schonung und Analgetika	2
	Mäßig; regelmäßige Analgetikaeinnahme	3
	Wenig; gelegentliche Analgetikaeinnahme	4
	Gering; gelegentlicher Schmerz	5
	Kein Schmerz	6
Funktion	Bettlägerig oder Gehen zu Hause mit zwei Gehstützen	1
	Begrenzte Gehstrecke außer Haus, Gehen mit einer Gehstütze	2
	Gehen über 0,8 km mit oder ohne Hilfsmittel, Treppensteigen eingeschränkt	3
	Gehen über 0,8 km mit oder ohne Hilfsmittel, Treppensteigen nicht eingeschränkt	4
	Keine Gehstützen, hinkendes Gangbild	5
	Gehen ohne Einschränkung, kein hinkendes Gangbild	6
Bewegungsumfang	Beugung < 60°	1
	Beugung 15–90°	2
	Beugung 0–90°	3
	Beugung > 90°; Streckdefizit < 15°	4
	Beugung 90–130°; kein Streckdefizit	5
	Beugung > 130°; kein Streckdefizit	6

2.2.3 Tegner-Lysholm-Score

Der Tegner-Aktivitätsindex (Aktivitätsscore nach Tegner und Lysholm) wurde als Ergänzung zu anderen funktionellen Scores, wie der Lysholm-Score für Patienten mit ligamentären Verletzungen entwickelt (Tegner und Lysholm 1985). Dadurch lässt sich das jeweilige Aktivitätslevel des Kniegelenks auf einer Skala von null bis zehn Punkten bestimmen, wobei null Punkte Arbeitsunfähigkeit oder Berentung aufgrund von Knieproblemen und zehn Punkte einem sehr hohen sportlichen Aktivitätslevel, wie etwa Leistungssport auf nationaler und internationaler Ebene, entsprechen. Tegner et al. (Tegner et al. 1988) entwickelten diesen Score (siehe Tabelle 3) als sinnvolle

2 Material und Methoden

Ergänzung zu subjektiven Aussagen und funktionellen Untersuchungen nach operativer Therapie am Kniegelenk, durch Angaben des Patienten zur Aktivität.

Tabelle 3: Tegner Aktivitätsscore (Aktivitätsscore nach Tegner und Lysholm)

Punkte	Aktivität
0	Arbeitsunfähigkeit oder Berentung aufgrund von Knieproblemen
1	sitzende Tätigkeit; Spazieren gehen nur auf ebener Strecke möglich
2	körperlich leichte Arbeit; Spazieren gehen auf unebener Strecke möglich
3	körperlich mittelschwere Arbeit; Leistungssport (LS) oder Freizeitsport (FS): Schwimmen, Wandern (ca. 5 km/h)
4	Körperlich schwere Arbeit; FS: Radfahren, Skilanglauf, Joggen 2x pro Woche auf unebener Strecke
5	Körperliche Schwerstarbeit, FS: Joggen 2x pro Woche auf unebener Strecke
6	FS: Tennis, Badminton, Handball, Basketball, Skiabfahrtslauf, Joggen > 2x pro Woche
7	LS: Tennis, Leichtathletik (Laufen), Motocross, Handball, Basketball, Querfeldeinlauf FS: Fußball, Hockey, Squash, Leichtathletik (Weitsprung), Querfeldeinlauf
8	LS: Hockey, Squash, Badminton, Leichtathletik (Weitsprung), Skiabfahrtslauf
9	LS: Fußball (niedrige Klasse), Eishockey, Ringen, Geräteturnen
10	LS: Fußball (national, international)

2.2.4 Lysholm-Gillquist-Score

Der Lysholm-Score ist ein validierter Funktionsscore, der ursprünglich für ligamentäre Verletzungen des Kniegelenks entwickelt (Lysholm und Gillquist 1982) wurde, aber auch bei anderen Knieverletzungen unterschiedlichster Genese Anwendung findet (siehe Tabelle 4). Er zählt zu den subjektiven Kniescores, obwohl nur eine Frage den Schmerz als subjektiven Faktor beinhaltet. Dabei werden dem Patienten aus insgesamt acht unterschiedlichen Kategorien Fragen gestellt und dann die erreichte Punktzahl einer Bewertung zugeordnet (siehe Tabelle 5). Schmerz und Kniegelenksinstabilität werden mit 30 Punkten bewertet, Hinken, Blockierungen und Kniebeugen jeweils mit fünf Punkten, Treppensteigen und Schwellung mit zehn Punkten. Ein symptomfreier Patient kann maximal 100 Punkte erreichen und bei schwersten Einschränkungen mindestens null Punkte. Die Punktebewertung der einzelnen Kategorien setzt sich wie

2 Material und Methoden

folgt zusammen, wobei in der rechten Spalte von Tabelle 4 die zu erreichende Höchstpunktzahl angegeben ist.

Tabelle 4: Lysholm-Score (modifizierter Score nach Lysholm und Gillquist)

Kriterium	maximal zu erreichende Punktzahl
Hinken oder humpeln Sie?	5
Benötigen Sie eine Gehhilfe?	5
Treppensteigen möglich?	10
In die Hocke gehen möglich?	5
Unsicherheitsgefühl im Kniegelenk?	30
Schmerzen?	30
Schwellung des Kniegelenks?	10
Muskelschwäche in den Beinen?	5

Nach Addition der Punkte ergeben sich gemäß Tabelle 5 folgende Zuordnungen im Punktesystem:

Tabelle 5: Zuordnung der erreichten Punktzahl im Lysholm-Score

Punkte	Bewertung
98 – 100	<i>exzellent</i>
93 – 97	<i>gut bis exzellent</i>
82 – 92	<i>ausreichend bis gut</i>
66 – 81	<i>ausreichend</i>
< 65	<i>schlecht</i>

2.3 Durchführung der Befragung

Alle Patienten wurden präoperativ im Anschluss an eine ausführliche Untersuchung und Aufklärung in der Kniesprechstunde, meist einen Tag vor dem geplanten ersten Eingriff (Biopsie-Entnahme), anhand der klinischen Schmerz- und Aktivitätsscores nach Meyers, Tegner-Lysholm und Lysholm-Gillquist befragt. Diese Befragung fand in der Regel im Anschluss an die klinische Untersuchung in einem Nebenraum des Sprechstundenzimmers der Poliklinik der Orthopädischen Universitätsklinik statt.

Im Anschluss an den Eingriff mit MACI erfolgten dann jeweils im Abstand von sechs, zwölf und 24 Monaten weitere Befragungen und Untersuchungen der Patienten, wobei immer die drei gleichen Score-System benutzt wurden und auch immer die gleichen

2 Material und Methoden

Fragen gestellt wurden. So war es möglich, den Therapieverlauf und Behandlungserfolg zu dokumentieren.

2.4 Patientengut

Die vollstationäre Behandlung der Patienten erfolgte im Zeitraum vom 2004 bis 2008 in der Orthopädischen Klinik des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen. Es wurden ausschließlich Patienten behandelt, deren Eignung als Studienpatient überprüft und anhand eines von der Ethikkommission genehmigten Aufklärungsbogens durchgesprochen und dokumentiert wurde. Die Studie wurde monozentrisch angelegt, so dass alle Maßnahmen wie Rekrutierung der Patienten, Operation, Nachbehandlung und Nachuntersuchungen nur in der Orthopädischen Universitätsklinik durchgeführt worden sind.

Die Studie wurde nach den international anerkannten Richtlinien der GCP (Good Clinical Practice) zur Durchführung von klinischen Studien durchgeführt, welche sich an ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten orientiert. Dabei stehen u.a. der Schutz der Studienteilnehmer und die Qualitätssicherung der Studienergebnisse im Vordergrund.

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Gießen genehmigt. Kurzname der Studie: MACI Studie (VTSI/KN/001-D/003).

Aktenzeichen bei der Ethik-Kommission: 47/00

Bei allen Patienten bestand die Indikation zur Versorgung mit MACI durch Diagnosestellung einer gesicherten Chondromalazie III°-IV° nach Outerbridge, welche klinisch, arthroskopisch und radiologisch erfolgte. Postoperativ wurden die Patienten mittels Magnetresonanztomographie untersucht, um die Morphologie des Transplantats beurteilen zu können. Das Studienprotokoll sah nach 24 Monaten eine optionale Rearthroskopie mit Biopsie des Knorpelregenerates vor. Dieser Eingriff war durch den Beschluss der Ethikkommission genehmigt und erforderte eine erneute Einverständniserklärung, wobei jedoch beschwerdefreie Patienten diesem nicht zustimmten. Da darüber hinaus mehrere Biopsien aus dem Implantat nötig gewesen wären, um eine valide histologische Aussage treffen zu können, haben wir auf die Kontrollbiopsien verzichtet.

2.5 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 18 - 55 Jahren mit umschriebenen, posttraumatischen, symptomatischen chondralen Defekten von 4 – 10 cm² an der medialen Femurkondyle (MFK), der lateralen Femurkondyle (LFK) oder retropatellar und in der Trochlea (PatTro).

Ausgeschlossen wurden Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen, unkorrigierbaren Beinachsenfehlstellungen (Varus-/Valgusfehlstellung), insuffizientem Bandapparat, Schwangerschaft, Zustand nach totaler/subtotaler Menishektomie, Adipositas (BMI > 30), Allergien gegen Schweineprodukte, sowie Gelenkerkrankungen auf dem Boden internistischer Grunderkrankungen.

2.6 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden n = 67 Patienten mit MACI behandelt (siehe Abbildung 4), wovon 43 Patienten männlich (64,20 %) und 24 Patienten weiblich (35,80 %) waren. 14 Patienten (20,90 %) hatten einen Knorpelschaden am lateralen Femurkondylus, 35 Patienten (52,24 %) am medialen Femurkondylus und 18 Patienten (26,87 %) hatten Beschwerden aufgrund einer isoliert retropatellaren Chondromalazie. Bei 24 Patienten (35,80 %) kam es aufgrund eines traumatischen Ereignisses (*akut*) zu einem Knorpeldefekt, bei 43 Patienten (64,20 %) entwickelten sich die Beschwerden schleichend über einen längeren Zeitraum (*graduell*). 23 Patienten (34,30 %) konnten zum Unfallhergang keine Angaben machen, bei 27 Patienten (40,30 %) ereignete sich der Knorpelschaden während sportlicher Aktivitäten. Bei den restlichen 17 Patienten (25,36 %) führten verschiedenste Ereignisse zu einem behandlungsbedürftigen Schaden.

Die durchschnittliche Patientengröße betrug 177 cm, wobei der kleinste Patient 157 cm und der größte Patient 203 cm groß war. Mit einem Durchschnittsgewicht von 78 kg lagen die Patienten innerhalb einer Spanne von 50 kg bis 110 kg. Der daraus resultierende Body-Mass-Index (BMI) betrug im Mittel 24,81 kg/m² und erstreckte sich von 19,50 bis 34,40 kg/m². Der jüngste Patient in unserem Kollektiv war 14 Jahre alt, der älteste 75,50 Jahre, so dass das mediane Alter unserer Patienten 32,50 Jahre war. Bis auf das mittlere Alter gab es keine signifikanten Unterschiede in den metrischen demographischen Daten.

2 Material und Methoden

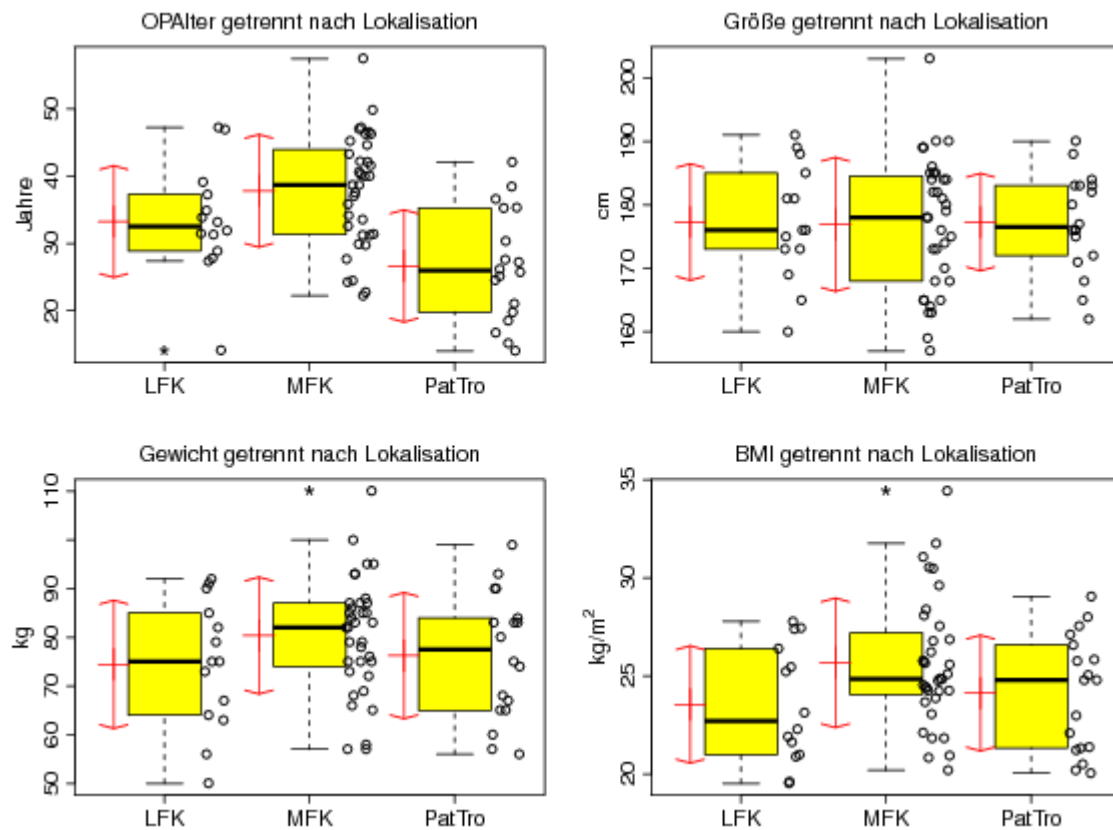


Abbildung 4: Lokalisationsabhängige demographische Daten OP-Alter, Höhe, Körpergewicht und BMI: Arithmetisches Mittel \pm eine Standardabweichung (links, rot), Boxplot (Mitte, gelb) und Dot Chart der Rohdaten (rechts, schwarze offene Kreise)

2.7 Statistische Verfahren

Für die Statistik wurde zwischen der *Efficacy Population* mit mindestens sechsmonatiger Beobachtungsdauer und den *Completers* unterschieden, welche lückenlos bis zum 24. Monat nachbeobachtet werden konnten.

Bei interferenzstatistischen Analysen wurden generell p -Werte als statistisch signifikant erachtet, die das Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ unterschritten. Alle dokumentierten p -Werte gelten für Tests mit zweiseitiger Alternative, wenn nicht anders angegeben. Für die Berechnungen, grafischen Darstellungen und statistischen Analysen wurde die Statistik-Software R in der Version 2.9.1 (R Development Core Team, 2009) verwendet. Für die statistischen Tests wurden konkret die R-Funktionen `chisq.test()`, `fisher.test()`, `var.test()`, `t.test()`, `bartlett.test()` und `oneway.test()` verwendet. Für die interferenzstatistische Analyse der Longitudinaldaten kamen die nichtparametrischen Methoden von Brunner und Langer (Brunner et al. 2000) zum Einsatz. Diese Verfahren wurden in der Statistik-Software R in Version 2.12.2 implementiert und ihre

2 Material und Methoden

Implementierung an explizit durchgerechneten, unserem Studiendesign entsprechenden Beispielen aus validiert. Die Analysen des Einflusses von OP-Alter und BMI erfolgten für jeden Untersuchungszeitpunkt separat mittels einer linearen Regression. Diese Art der Analyse wird auch eine *analysis of covariance* (ANCOVA) genannt. Alle statistischen Analysen wurden durch Herrn Dr. Gerrit Eichner aus dem Mathematischen Institut der Universität Gießen durchgeführt.

3 Ergebnisse

Von den insgesamt 67 behandelten Patienten war es möglich, bei 60 Patienten (89,51 %) zum ersten postoperativen Untersuchungstermin nach sechs Monaten Daten zu erheben, so dass die Ergebnisse dieser Patienten im weiteren Verlauf in der Statistik als die sogenannte *Efficacy Population* berücksichtigt werden. Die *Efficacy Population* entspricht somit nicht dem Studienkollektiv.

Als *Completers* werden diejenigen Patienten bezeichnet, welche alle postoperativen Untersuchungen nach sechs, zwölf und 24 Monaten wahrgenommen haben und valide Ergebnisse eruiert werden konnten.

Ein häufiges Problem bei klinischen Studien sind die sogenannten *Drop-outs*. Das sind jene Patienten, welche die angesetzten Nachuntersuchungstermine nicht wahrnehmen und somit die statistische Analyse der Studienergebnisse einschränken. Um dennoch valide Ergebnisse liefern zu können, haben wir diese Problematik bei unserer Auswertung berücksichtigt, so dass statistische valide Resultate auch im Fall fehlender Werte geliefert werden. In den meisten Fällen konnten keine Gründe für das vorzeitige Abbrechen der Studienteilnehmer gefunden werden. Nach einem Jahr erschienen noch 48 Patienten (71,63 %) und nach 24 Monaten liegen valide Ergebnisse von 37 Patienten (55,21 %) für die Tegner und Lysholm-Scores vor, sowie Ergebnisse von 40 Patienten (59,70%) für den Meyers-Score (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Demographische Daten der drei Zonen bei MACI am Knie

	LFK	MFK	PatTro	Summe
n (%)	14 (20,9)	35 (52,2)	18 (26,9)	67 (100)
Geschlecht				
Männlich n (%)	10 (71,4)	23 (65,7)	10 (55,6)	43 (64,2)
Weiblich n (%)	4 (28,6)	12 (34,3)	8 (44,4)	24 (35,8)
Defektentstehung n (%)				
<i>akut</i>	8 (57,1)	11 (31,4)	5 (27,8)	24 (35,8)
<i>graduell</i>	6 (42,9)	24 (68,6)	13 (72,2)	43 (64,2)
Mittleres Lebensalter (Jahre)	32,50	38,70	25,90	32,00
Mittlerer BMI (kg/m ²)	23,50	25,70	24,10	24,40

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtscores

In den folgenden Ausführungen fließen die präoperativen und postoperativen Daten der *Efficacy Population* ein, welche nicht dem Studienkollektiv entsprechen.

3.1.1 Scores im Gesamtkollektiv

Tabelle 7: Durchschnittliche und mediane Gesamt-Scores im zeitlichen Verlauf nach MACI

Meyers-Score				
	präoperativ	6 Monate	12 Monate	24 Monate
Mittelwert	12,4 ± 3,15	16,2 ± 2,04	16,6 ± 1,86	16,4 ± 2,67
Median	13,0	17,0	17,0	17,0
Tegner-Lysholm-Score				
Mittelwert	2,47 ± 1,58	3,35 ± 1,07	3,96 ± 1,13	3,84 ± 1,24
Median	2,0	3,0	4,0	4,0
Lysholm-Gillquist-Score				
Mittelwert	54,1 ± 25,5	81,7 ± 18,6	88,1 ± 15,5	89,1 ± 15,6
Median	56	88	93	94

3.1.1.1 Meyers-Score im Gesamtkollektiv

Bei Betrachtung des präoperativen Meyer-Scores ergibt sich bei den 60 befragten Patienten ein mittlerer Score-Wert von 12,4 Punkten mit einer Standardabweichung von 3,15 Punkten. Ein halbes Jahre nach dem Eingriff mit dem MACI Verfahren gaben 60 Patienten einen durchschnittlichen Wert von $16,2 \pm 2,04$ Punkten an. Beim Ein-Jahres-Follow-Up erreichte das Gesamtkollektiv mit $n = 48$ Patienten einen Mittelwert im Meyers-Score von $16,6 \pm 1,86$ Punkten. Zur Kontrolluntersuchung nach 24 Monaten kamen schließlich $n = 40$ Patienten auf einen mittleren Meyers-Wert, der bei $16,4 \pm 2,67$ Punkten lag und sich somit etwas unterhalb des Zwölf-Monats-Wertes befindet (siehe Tabelle 7). Der Verlauf der Meyers-Werte vom Zeitpunkt der präoperativen Befragung über die zwei Kontrollen zu sechs und zwölf Monaten postoperativ bis zur 24-Monats-Kontrolle zeigt einen signifikanten Trend ($p < 0,0001$; ANOVA-Typ-Test der nicht-parametrischen Longitudinal-Analyse nach Brunner & Langer) (Brunner et al. 2000). Somit kann man angesichts Abbildung 5 und 6 zum Ergebnis kommen, dass der Meyers-Score nach MACI im Vergleich zu dem präoperativen Befund eine signifikante

3 Ergebnisse

Verbesserung zeigt. Hierbei ist der Anstieg nach einem halben Jahr am größten und erreicht dann ein Plateau, welches bis zum Untersuchungszeitpunkt nach zwei Jahren recht zu sein scheint.

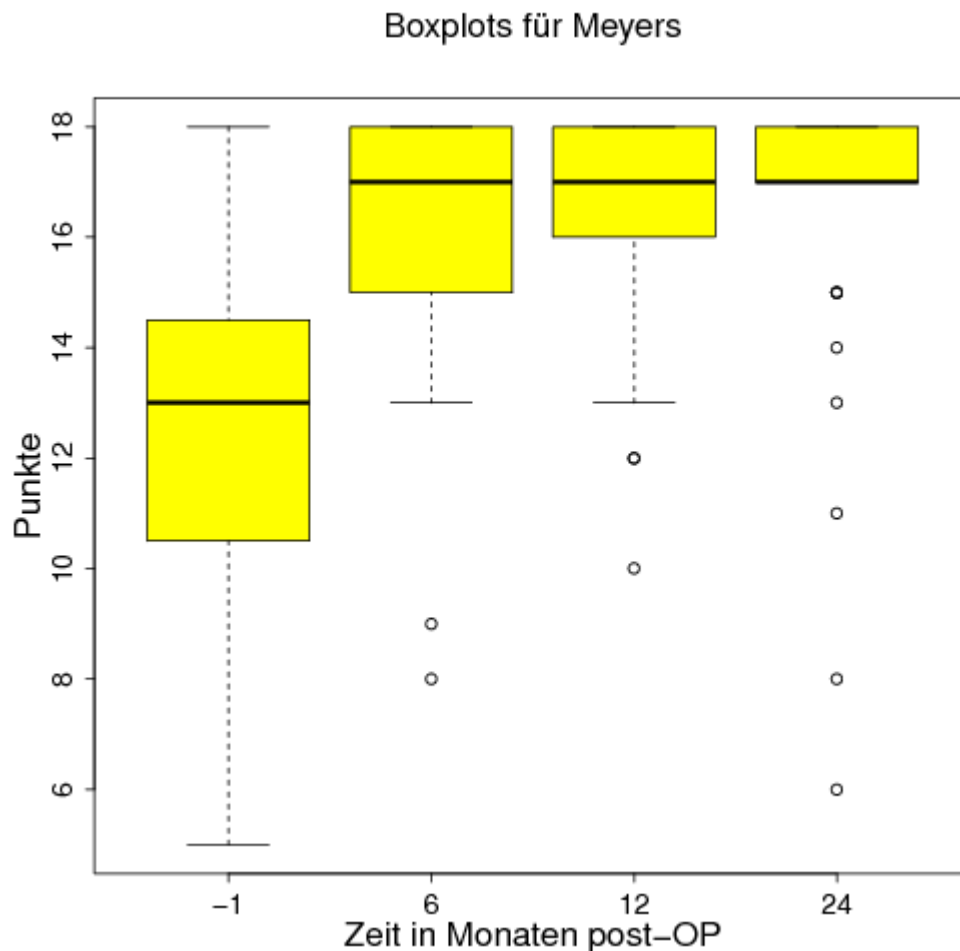


Abbildung 5: Meyers-Werte im Gesamtkollektiv, die longitudinale Datenstruktur ignorierend

Ergänzend fanden auch Einflussfaktoren wie mittleres OP-Alter und der BMI des Patientenkollektivs Beachtung, welche separat für jeden postoperativen Untersuchungszeitpunkt analysiert wurden, und zwar mittels einer einfachen linearen Regression der Zuwächse im Meyers-Score am OP-Alter bzw. am BMI. Weder das Durchschnittsalter (6-Monate FU: $p = 0,48$; 12-Monate FU: $p = 0,22$; 24-Monate FU: $p = 0,55$) noch der BMI (6-Monate FU: $p = 0,94$; 12-Monate FU: $p = 0,82$; 24-Monate FU: $p = 0,59$) hatten einen signifikanten Einfluss auf die Zuwächse im Meyers-Score.

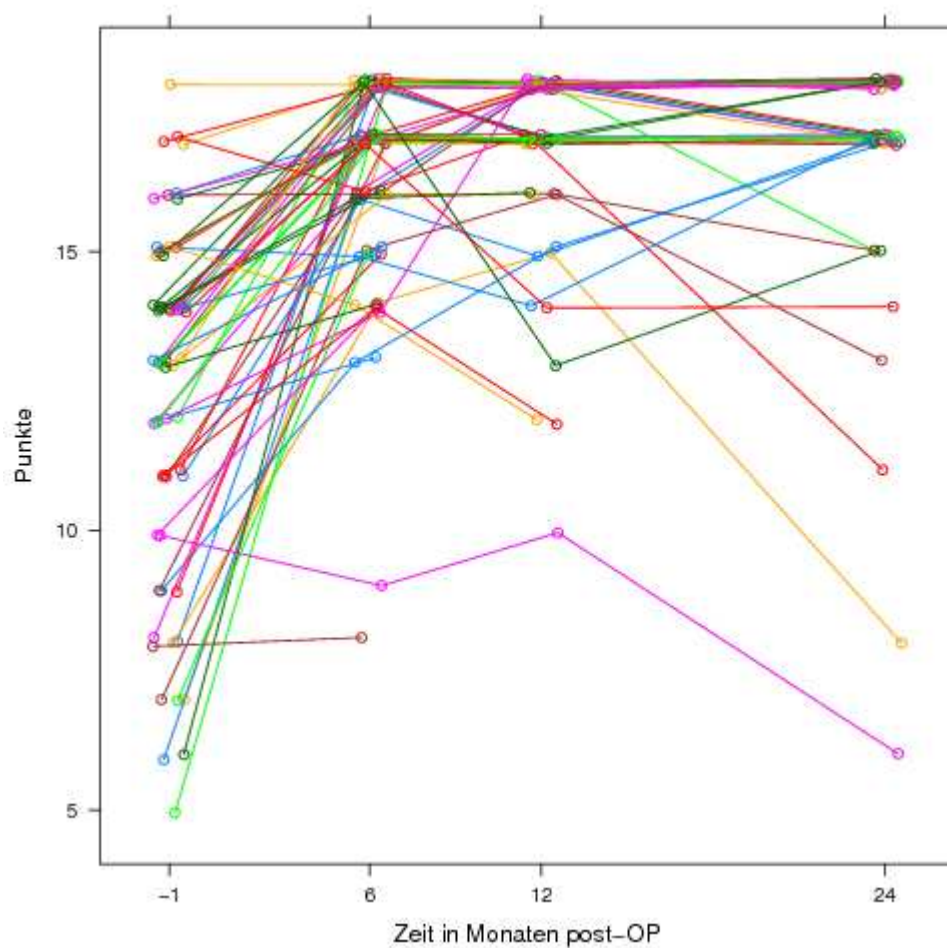


Abbildung 6: Individuelle Verläufe des Meyers-Scores im Gesamtkollektiv

3.1.1.2 Tegner-Lysholm-Score im Gesamtkollektiv

Für die präoperative Befragung konnten die Werte von denselben $n = 60$ Patienten wie beim Meyers-Score ermittelt werden. Im Mittel erreichte das Gesamtkollektiv vor dem geplanten Eingriff einen Tegner-Lysholm-Score-Wert von $2,47 \pm 1,58$ Punkten. Sechs Monate nach der Operation konnte bei der gleichen Anzahl der präoperativ befragten $n = 60$ Patienten ein durchschnittlicher Score-Werte von $3,35 \pm 1,07$ Punkten ermittelt werden. Beim Ein-Jahres Follow-Up nach dem Eingriff konnten $n = 46$ Patienten zu ihrem Aktivitätsniveau befragt werden und erreichten einen mittleren Tegner-Lysholm-Wert von $3,96 \pm 1,13$ Punkten. 24 Monaten nach dem MACI-Eingriff befand sich der Durchschnittswert von 37 befragten Patienten bei $3,84 \pm 3,43$ Punkten (Siehe Tabelle 7). Vergleicht man die präoperativen Untersuchungsergebnisse mit denen nach 24 Monaten, so kann man eine signifikante Verbesserung des Aktivitätslevels im zeitlichen

3 Ergebnisse

Verlauf feststellen (siehe Abbildungen 7 und 8). Dies wird auch durch den ANOVA-Typ-Test von Brunner & Langer (Brunner et al. 2000) bestätigt, welcher für alle vier Untersuchungszeitpunkte angewandt wurde ($p < 0,0001$). Aus Abbildung 7 kann man interpretieren, dass sich zwölf Monate postoperativ ein Plateau ohne weiteren Zuwachs zu entwickeln scheint.

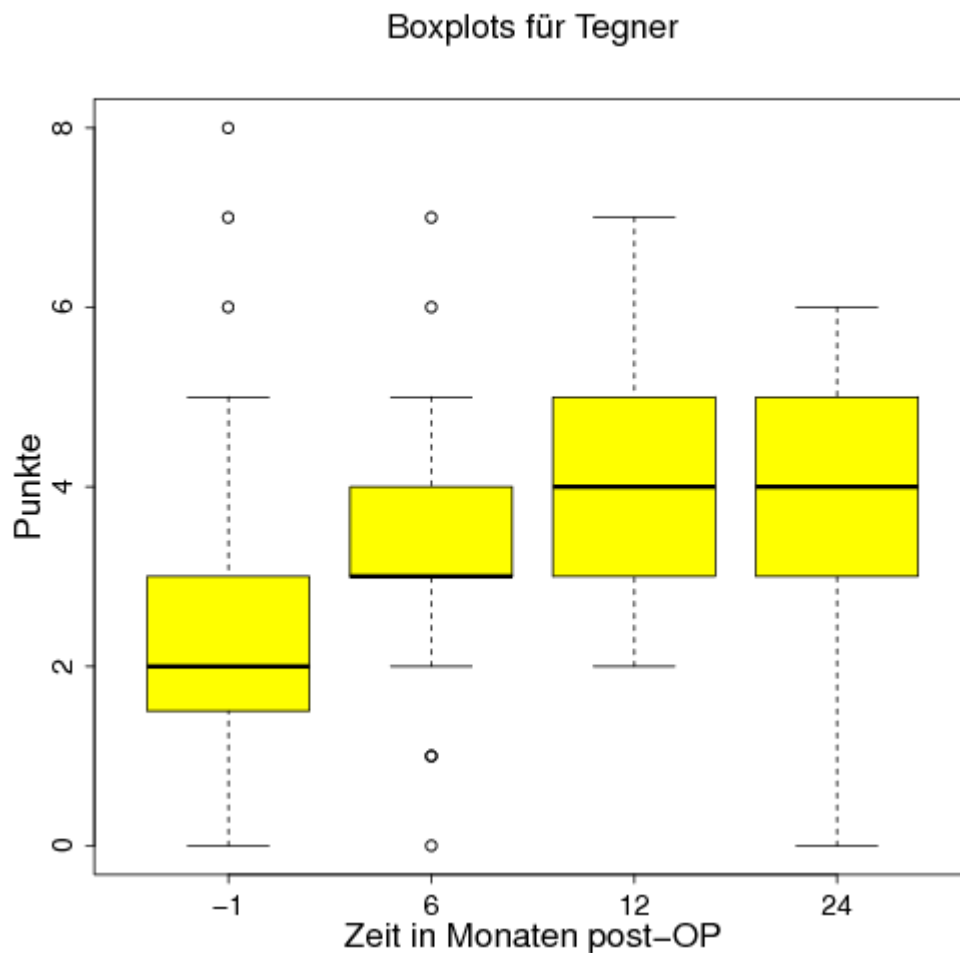


Abbildung 7: Tegner-Lysholm-Werte im Gesamtkollektiv, die longitudinale Datenstruktur ignorierend

Zusätzlich fanden auch Einflussfaktoren wie mittleres OP-Alter und der mittlere BMI des Patientenkollektivs Beachtung, welche separat für jeden postoperativen Untersuchungszeitpunkt analysiert wurden, und zwar mittels einer einfachen linearen Regression der Zuwächse im Tegner-Score am OP-Alter bzw. am BMI. Weder das Durchschnittsalter (6-Monate FU: $p = 0,88$; 12-Monate FU: $p = 0,99$; 24-Monate FU: $p = 0,87$) noch der BMI (6-Monate FU: $p = 0,10$; 12-Monate FU: $p = 0,62$; 24-Monate FU: $p = 0,57$) hatten einen signifikanten Einfluss auf die Zuwächse im Tegner-Lysholm-Score.

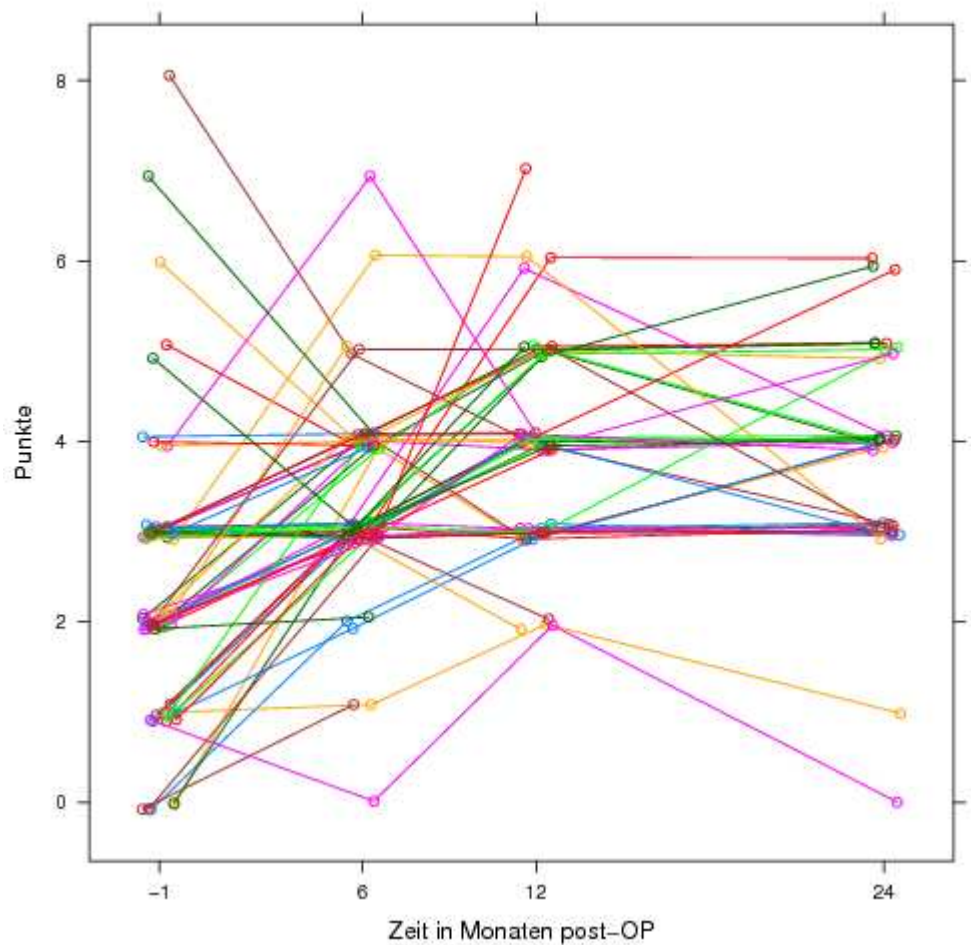


Abbildung 8: Individuelle Verläufe des Tegner-Lysholm-Scores im Gesamtkollektiv

3.1.1.3 Lysholm-Gillquist-Score im Gesamtkollektiv

Bei der ersten Untersuchung lag der Mittelwert von $n = 60$ befragten Patienten bei $54,1 \pm 25,5$ Punkten. Ein halbes Jahre nach MACI gaben $n = 60$ Patienten einen durchschnittlichen Lysholm-Gillquist-Wert von $81,7 \pm 18,6$ Punkten an. Bei der Untersuchung nach einem Jahre erreichten $n = 48$ der befragten Patienten im Mittel einen Score-Wert, von $88,1 \pm 15,5$ Punkten. Zwei Jahre nach dem Eingriff zeigte sich bei $n = 37$ Patienten ein mittlerer Lysholm-Gillquist-Wert von $89,1 \pm 15,6$ Punkten (siehe Tabelle 7). Innerhalb des Beobachtungszeitraums von zwei Jahren fand sich ein signifikanter Anstieg der Score-Werte im Vergleich zum präoperativen Untersuchungszeitpunkt (siehe Abbildungen 9 und 10). Dies wird auch durch den durchgeführten ANOVA-Typ-Test von Brunner & Langer (Brunner et al. 2000) bestätigt ($p < 0,0001$). Somit kann man angesichts der Abbildungen 9 und 10 zum

3 Ergebnisse

Ergebnis kommen, dass die Score-Werte nach Behandlung mit MACI eine signifikante Verbesserung aufweisen. Auch hier scheint sich nach einem Jahr ein Plateau ohne weiteren Zuwachs der Score-Werte einzustellen.

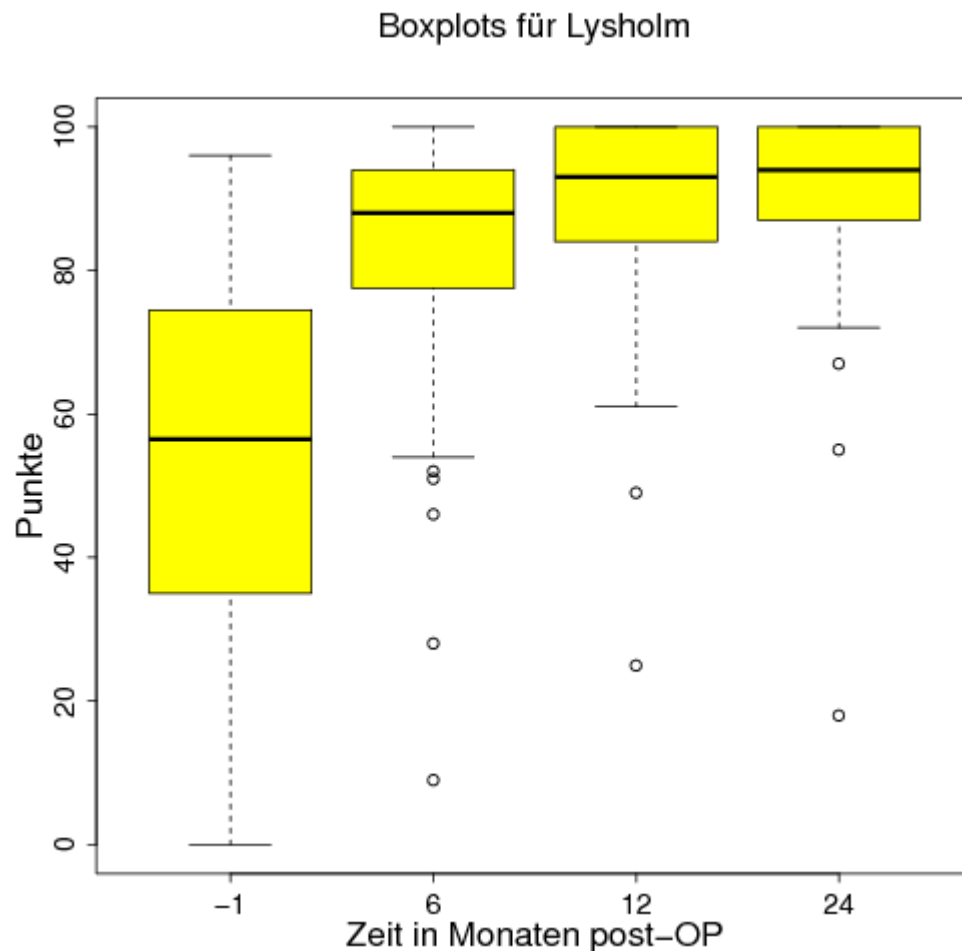


Abbildung 9: Lysholm-Gillquist-Werte im Gesamtkollektiv, die longitudinale Datenstruktur ignorierend

Einflussgrößen wie das mittlere Alter zum Operationszeitpunkt wurden ebenso berücksichtigt wie der durchschnittliche BMI beim Eingriff mit MACI, und zwar mittels einer einfachen linearen Regression der Zuwächse im Lysholm-Gillquist-Score am OP-Alter bzw. am BMI. Die Zuwächse sind zu keinem Zeitpunkt als signifikant anzusehen (OP-Alter: 6-Monate FU: $p = 0,66$; 12-Monate FU: $p = 0,16$; 24-Monate FU: $p = 0,16$; BMI: 6-Monate FU: $p = 0,48$; 12-Monate FU: $p = 0,76$; 24-Monate FU: $p = 0,94$).

3 Ergebnisse

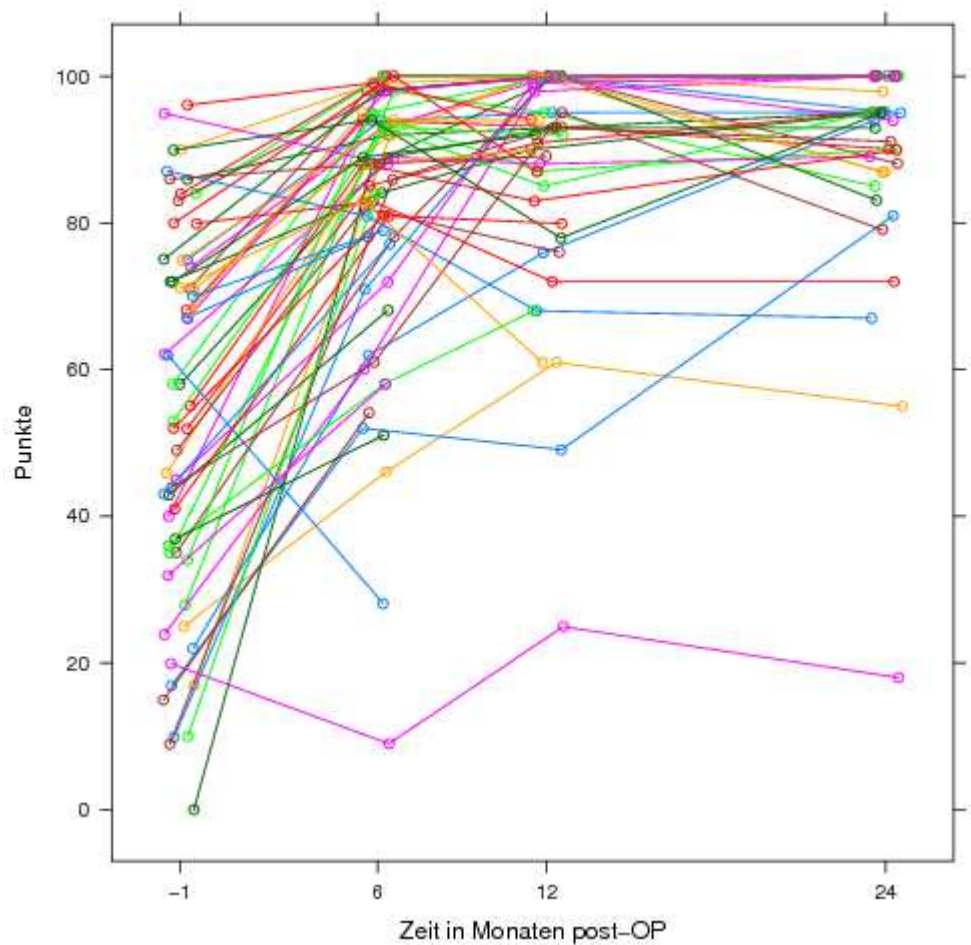


Abbildung 10: Individuelle Verläufe des Lysholm-Gillquist-Scores im Gesamtkollektiv

3.1.2 Gesamtscores in Abhängigkeit von Defektlokalisation

3.1.2.1 Meyers-Score in Abhängigkeit von Defektlokalisation

Die Patienten mit einem Defekt am lateralen Femurkondylus zeigten präoperativ einen Durchschnittswert von $11,70 \pm 3,08$ ($n = 12$), 6 Monate postoperativ $16,8 \pm 1,27$ ($n = 12$). Ein Jahr nach dem Eingriff lag der Wert bei $17,1 \pm 1,85$ ($n = 10$), nach zwei Jahren bei $17,5 \pm 0,535$ ($n = 8$).

$n = 31$ Patienten mit Knorpelschäden am medialen Femurkondylus wiesen vor der Operation einen mittleren Meyers-Score von $12,5 \pm 3,4$ auf und verbesserten sich ein halbes Jahr postoperativ auf $15,9 \pm 2,56$ Punkte. Bei der Ein-Jahres-Kontrolle ergab sich bei der Gruppe ein Mittel von $16,3 \pm 2,15$ ($n = 26$), zwei Jahre nach dem Eingriff waren

3 Ergebnisse

es $15,6 \pm 3,38$ ($n = 22$). Insgesamt erschienen zur Kontrolluntersuchung nach zwei Jahren nur noch 22 von den ursprünglich 31 operierten Patienten.

Die $n = 17$ Patienten mit einem Defekt des retropatellaren Gleitlagers zeigten präoperativ einen mittleren Wert von $12,6 \pm 2,8$ Punkten. Das Ergebnis nach einem halben Jahr betrug $16,4 \pm 1,27$ ($n = 17$). Nach einem Jahr kamen noch 12 Patienten und hatten im Mittel einen Meyers-Wert von $17,1 \pm 0,9$ Punkten, nach zwei Jahren waren es $17,4 \pm 0,516$ ($n = 7$) (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Durchschnittlicher und medianer Meyers-Score im zeitlichen Verlauf nach MACI aufgeteilt in Abhängigkeit von Defektlokalisation

Meyers-Score				
LFK				
	präoperativ	6 Monate	12 Monate	24 Monate
Mittelwert	$11,7 \pm 3,08$	$16,8 \pm 1,27$	$17,1 \pm 1,85$	$17,5 \pm 0,535$
Median	12,0	17,0	18,0	17,5
MFK				
Mittelwert	$12,5 \pm 3,4$	$15,9 \pm 2,56$	$16,3 \pm 2,15$	$15,6 \pm 3,38$
Median	14,0	17,0	17,0	17,0
PatTro				
Mittelwert	$12,6 \pm 2,8$	$16,4 \pm 1,27$	$17,1 \pm 0,9$	$17,4 \pm 0,516$
Median	13,0	17,0	17,0	17,0

Der Verlauf der Meyers-Werte vom Zeitpunkt der präoperativen Befragung über die Kontrollen sechs und zwölf Monate postoperativ bis zu 24 Monaten zeigt einen signifikanten Trend ($p < 0,0001$), welcher durch den ANOVA-Typ-Test nach Brunner & Langer (Brunner et al. 2000) bestätigt wurde (Abbildungen 11 und 12). Nicht signifikant hingegen ist der Unterschied zwischen den zeitlichen Verläufen in den drei Defektlokalisationsgruppen ($p = 0,09$) und zwischen den Defektlokalisationen an sich ($p = 0,28$). Abbildung 11 lässt vermuten, dass insbesondere die LFK und PatTro-Gruppe nach einem Jahr ein Plateau erreicht haben und es zu keiner weiteren Verbesserung der Ergebnisse kommt. Die MFK-Gruppe hingegen fällt nach einem Jahr wieder etwas ab. Insgesamt lässt sich jedoch sagen, dass postoperativ eine signifikante Zunahme des Aktivitätsniveaus im Meyers-Score erreicht wird.

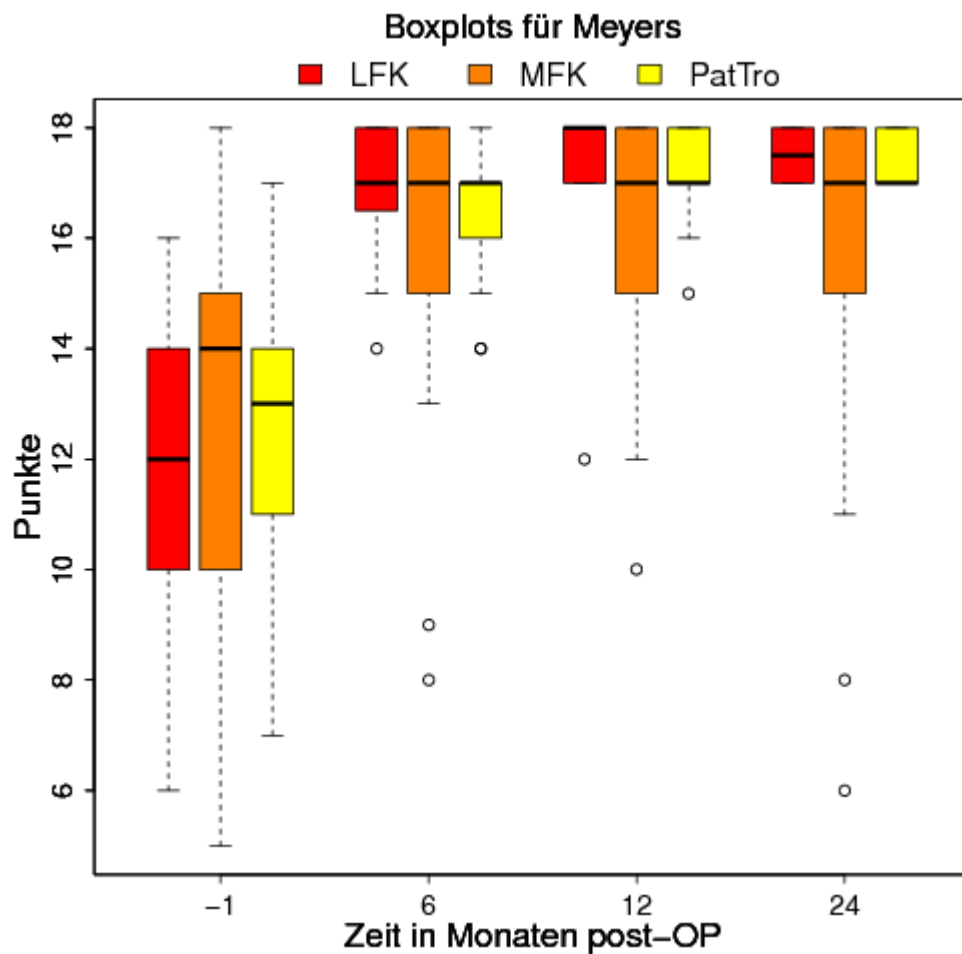


Abbildung 11: Meyers-Werte getrennt nach Defektlokalisierung und zeitlichem Verlauf

Bei der Analyse wurde ergänzend der Einfluss des mittleren OP-Alters separat für jeden Untersuchungszeitpunkt bestimmt, wobei es zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Einfluss auf den Wert des betrachteten Zuwachses gab (6-Monate FU: $p = 0,62$; 12-Monate FU: $p = 0,50$; 24-Monate FU: $p = 0,48$). Analog zum Einfluss des OP-Alters wurde der Einfluss des Body-Mass-Index zu jedem Zeitpunkt bestimmt. Hier zeigte sich auch zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Einfluss (6-Monate FU: $p = 0,12$; 12-Monate FU: $p = 0,15$; 24-Monate FU: $p = 0,19$). Die Einflussfaktoren mittleres OP-Alter und BMI wurden mittels einer linearen Regression der Zuwächse im Meyers-Score am OP-Alter bzw. am BMI und an der Defektlokalisierung analysiert.

3 Ergebnisse

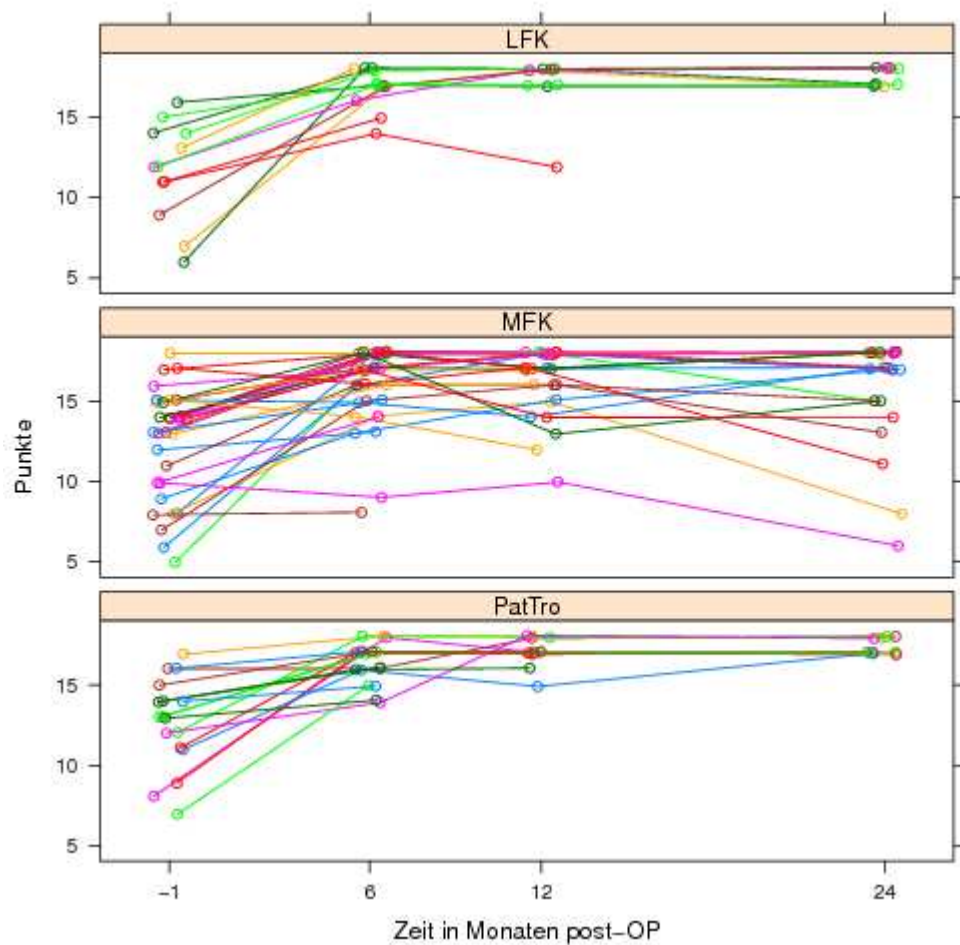


Abbildung 12: Individuelle Verläufe des Meyers-Scores getrennt nach Defektlokalisation

3.1.2.2 Tegner-Lysholm-Score in Abhängigkeit von Defektlokalisation

n = 12 Patienten stellten sich mit einem Defekt am lateralen Femurkondylus vor, mit einem mittleren Tegner-Score von $1,83 \pm 1,34$ Punkten. Ein halbes Jahr nach MACI betrug der Wert $3,42 \pm 0,669$ (n = 12). Nach einem Jahr erreichten n = 10 Patienten $4,10 \pm 1,10$ (n = 10) Punkte und bei der Zwei-Jahres-Nachuntersuchung betrug der Tegner-Score-Wert $4,57 \pm 0,976$ (n = 7).

Die Patienten mit einem Defekt am medialen Femurkondylus wiesen präoperativ einen gemittelten Tegner-Score von $2,68 \pm 1,72$ (n = 31) Punkten auf. Im Verlauf erreichten 31 Patienten nach einem halben Jahr $3,32 \pm 1,72$ Punkte. Ein Jahr nach der Operation ergab sich ein mittlerer Wert von $3,88 \pm 1,24$ (n = 26). Zum Zwei-Jahres-Kontrolltermin wurden noch n = 20 Patienten untersucht und kamen auf einen Wert von $3,5 \pm 1,36$ Punkten im Tegner-Score.

3 Ergebnisse

Mit einem retropatellar lokalisierten Knorpelschaden kamen $n = 17$ Patienten auf einen präoperativen Score-Wert von $2,53 \pm 1,42$ Punkten ($n = 17$). Innerhalb eines halben Jahres erreichte diese Gruppe $3,35 \pm 0,931$ ($n = 17$) Punkte im Tegner-Score. Die Ergebnisse betrugen nach einem Jahr im Durchschnitt $4,0 \pm 0,953$ ($n = 12$), im Zwei-Jahres-Follow-Up $4,0 \pm 0,943$ Punkte (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Durchschnittlicher und medianer Tegner-Lysholm-Score im zeitlichen Verlauf nach MACI in Abhängigkeit von Defektlokalisation

Tegner-Lysholm-Score				
LFK				
	präoperativ	6 Monate	12 Monate	24 Monate
Mittelwert	$1,83 \pm 1,34$	$3,42 \pm 0,669$	$4,10 \pm 1,10$	$4,57 \pm 0,976$
Median	2,0	3,0	4,0	5,0
MFK				
Mittelwert	$2,68 \pm 1,72$	$3,32 \pm 1,28$	$3,38 \pm 1,24$	$3,50 \pm 1,36$
Median	2,0	3,0	4,0	3,5
PatTro				
Mittelwert	$2,53 \pm 1,42$	$3,35 \pm 0,931$	$4,0 \pm 0,953$	$4,0 \pm 0,943$
Median	3,0	3,0	4,0	4,0

Der Verlauf der Tegner-Werte vom Zeitpunkt der präoperativen Befragung über die zwei Untersuchungen sechs und zwölf Monaten postoperativ bis zur 24-Monats-Kontrolle zeigt einen signifikanten Trend ($p < 0,0001$), welcher durch den ANOVA-Typ-Test von Brunner & Langer (Brunner et al. 2000) bestätigt wird (Abbildungen 13 und 14). Nicht signifikant hingegen ist der Unterschied zwischen den zeitlichen Verläufen in den drei Defektlokalisationsgruppen ($p = 0,81$). Somit können die Ergebnisse für alle drei Lokalisationen als gleichwertig interpretiert werden.

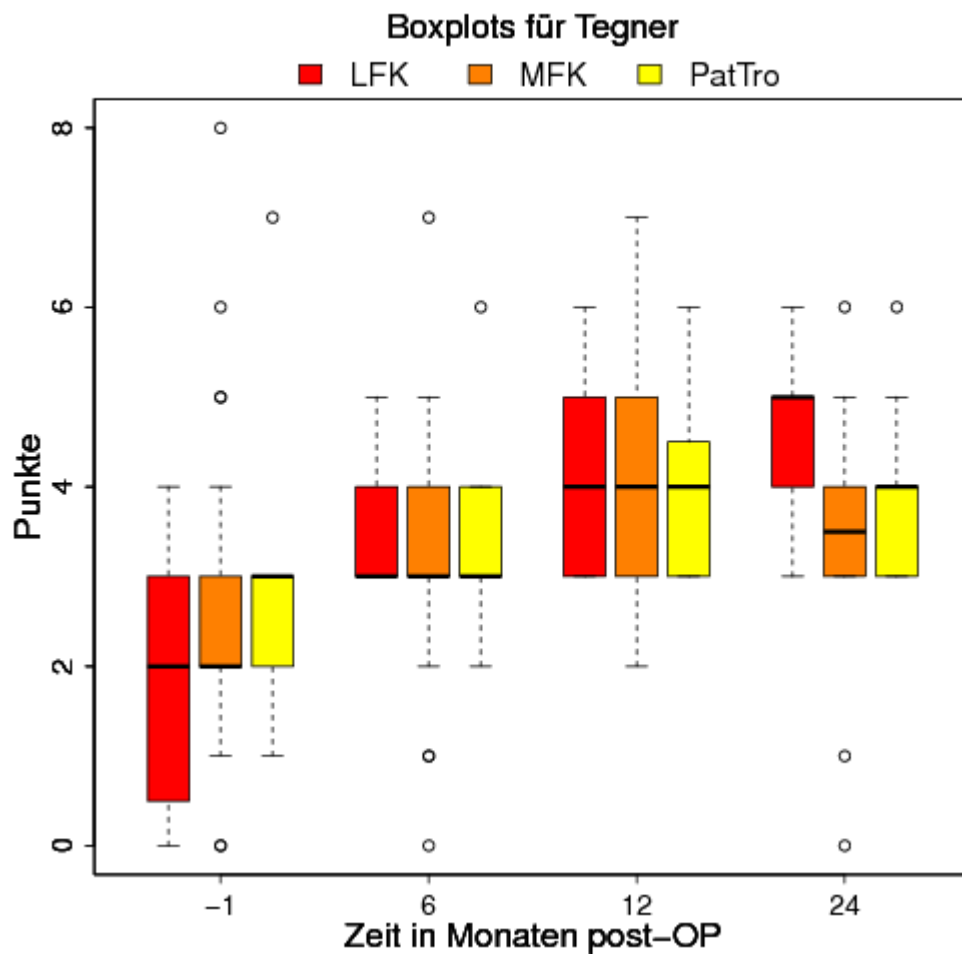


Abbildung 13: Tegner-Lysholm-Werte getrennt nach Defektlokalisation und zeitlichem Verlauf

Ebenso wurde auch hier das durchschnittliche OP-Alter für alle postoperativen Untersuchungszeitpunkte mit einbezogen. Hier zeigte sich ein signifikanter Einfluss nur zum Untersuchungszeitpunkt nach zwei Jahren (6-Monate FU: $p = 0,53$; 12-Monate FU: $p = 0,30$; 24-Monate FU: $p = 0,02$). Der Einfluss des BMI war allein zum Zeitpunkt nach zwei Jahren signifikant für den Zuwachs im Tegner-Score (6-Monate FU: $p = 0,32$; 12-Monate FU: $p = 0,13$; 24-Monate FU: $p = 0,006$). Daraus lässt sich ableiten, dass Alter und BMI im langfristigen Heilungsprozess einen signifikanten Einfluss auf den Tegner-Score des mit MACI operierten Patientenkollektivs zu haben scheint. Die Einflussfaktoren mittleres OP-Alter und mittlerer BMI wurden mittels einer linearen Regression der Zuwächse im Tegner-Lysholm-Score analysiert.

3 Ergebnisse

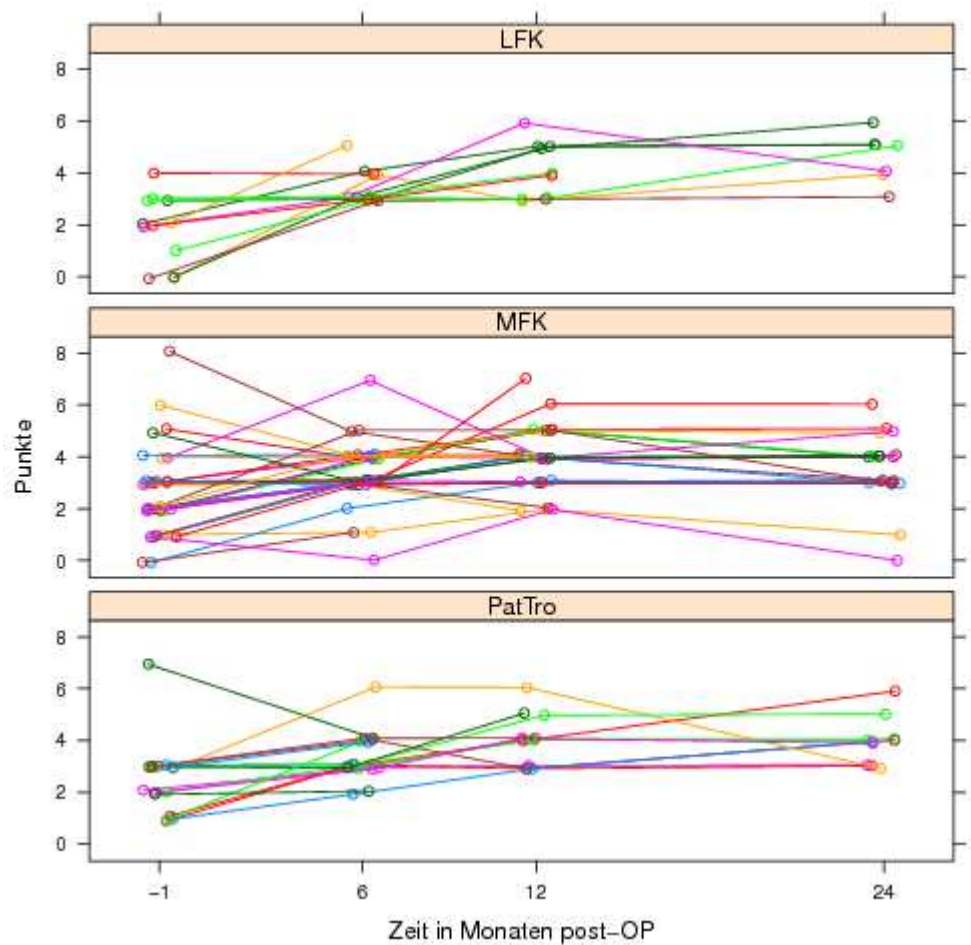


Abbildung 14: Individuelle Verläufe des Tegner-Lysholm-Scores getrennt nach Defektlokalisation

3.1.2.3 Lysholm-Gillquist- Score in Abhängigkeit von Defektlokalisation

Patienten mit einem Knorpeldefekt am lateralen Femurkondylus hatten einen mittleren präoperativen Lysholm-Wert von $45,4 \pm 29,2$ Punkten ($n = 12$), die Gruppe mit einem Knorpelschaden am medialen Femurkondylus kam durchschnittlich auf $58,0 \pm 26$ Score-Punkte ($n = 31$). Die Gruppe mit retropatellarem Knorpeldefekt erreichte im Mittel $53,1 \pm 21,2$ Punkte ($n = 17$). Zum Halbjahrestermin schafften es $n = 12$ Patienten mit MACI am lateralen Femurkondylus auf $85,4 \pm 13,7$ Punkte, $n = 31$ Patienten mit MACI am medialen Femurkondylus auf $79,8 \pm 22,7$ Punkte und die Gruppe mit MACI retropatellar auf $82,7 \pm 12,9$ Punkte ($n = 17$). Bei der Follow-Up-Untersuchung nach zwölf Monaten lag das Ergebnis der LFK-Gruppe bei durchschnittlich $92,4 \pm 10,6$ Punkten ($n = 10$), die MFK-Gruppe erreichte zu diesem Zeitpunkt einen Mittelwert von $85,2 \pm 19,1$ Punkten ($n = 26$) und die PatTro-Gruppe kam auf $90,8 \pm 7,76$ Punkte ($n =$

3 Ergebnisse

12). Bei der Wiedervorstellung zwei Jahre nach dem Eingriff ergab sich für die Patientengruppe mit einem Defekt am lateralen Femurkondylus ein Durchschnittswert von $93,4 \pm 6,9$ Punkten ($n = 7$), für die Patienten mit einem Schaden am lateralen Femurkondylus konnten $84,5 \pm 19,8$ Punkte ($n = 20$) ermittelt werden. $N = 7$ Patienten mit einem retropatellaren Schaden schafften es auf $95,1 \pm 4,36$ Punkte (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Durchschnittlicher und medianer Lysholm-Gillquist-Score im zeitlichen Verlauf nach MACI in Abhängigkeit von Defektlokalisation

Lysholm-Gillquist-Score				
LFK				
	präoperativ	6 Monate	12 Monate	24 Monate
Mittelwert	$45,4 \pm 29,2$	$85,4 \pm 13,7$	$92,4 \pm 10,6$	$93,4 \pm 6,9$
Median	46,5	90,0	95,5	93,0
MFK				
Mittelwert	$58,0 \pm 26,0$	$79,8 \pm 22,7$	$85,2 \pm 19,1$	$84,5 \pm 19,8$
Median	67,0	88,0	93,5	92,0
PatTro				
Mittelwert	$53,1 \pm 21,2$	$82,7 \pm 12,9$	$90,8 \pm 7,76$	$95,10 \pm 4,36$
Median	55,0	88,0	90,0	95,0

Wie auch in den vorangegangenen Untersuchungen gibt es nach Anwendung des ANOVA-Typ-Tests von Brunner & Langer (Brunner et al. 2000) einen signifikanten Trend ($p < 0,0001$) vom Zeitpunkt der präoperativen Befragung über die zwei Follow-Ups zu sechs und zwölf Monaten postoperativ bis zum 24-Monats-Follow-Up (siehe Abbildungen 15 und 16). Nicht signifikant ist der Unterschied innerhalb der Gruppen ($p = 0,76$), auch nicht zwischen den zeitlichen Verläufen in den drei Defektlokalisationsgruppen ($p = 0,12$). Auch hier können die Ergebnisse aller drei Lokalisationen als gleichwertig interpretiert werden.

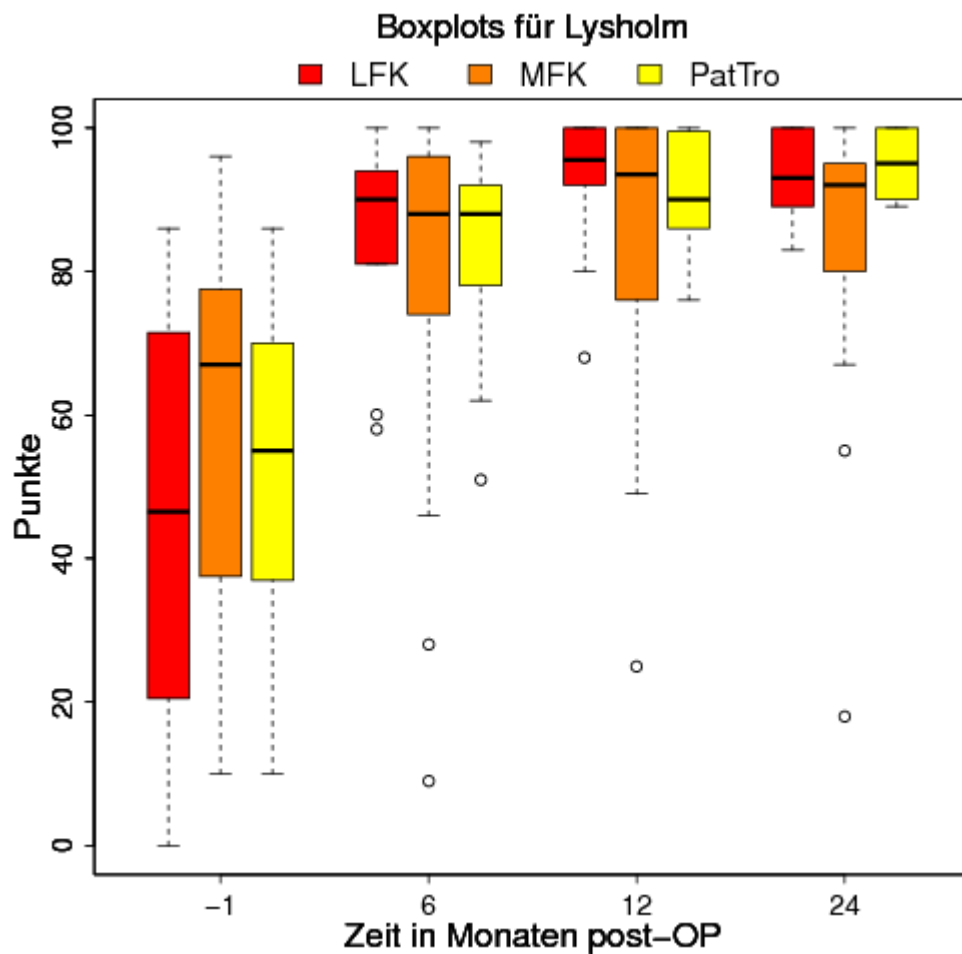


Abbildung 15: Lysholm-Werte getrennt nach Defektlokalisation und zeitlichem Verlauf

Zusätzlich erfolgte noch eine Analyse des Einflusses von durchschnittlichem OP-Alter und BMI auf den Zuwachs im Lysholm-Gillquist-Score, und zwar mittels einer einfachen linearen Regression der Zuwächse im Lysholm-Score am OP-Alter bzw. BMI. Zu keinem Zeitpunkt gab es eine Signifikanz des OP-Alters auf die Untersuchungsergebnisse (6-Monate FU: $p = 0,35$; 12-Monate FU: $p = 0,21$; 24-Monate FU: $p = 0,33$). Für die Auswirkung des Body-Mass-Index auf den Verlauf der Ergebnisse des Lysholm-Gillquist-Scores konnte nur zu dem Zeitpunkt nach zwölf Monaten ein signifikanter Einfluss ermittelt werden ($p = 0,027$). Für die übrigen Untersuchungszeitpunkte gab es keine Signifikanz (6-Monate FU: $p = 0,07$; 24-Monate FU: $p = 0,17$).

3 Ergebnisse

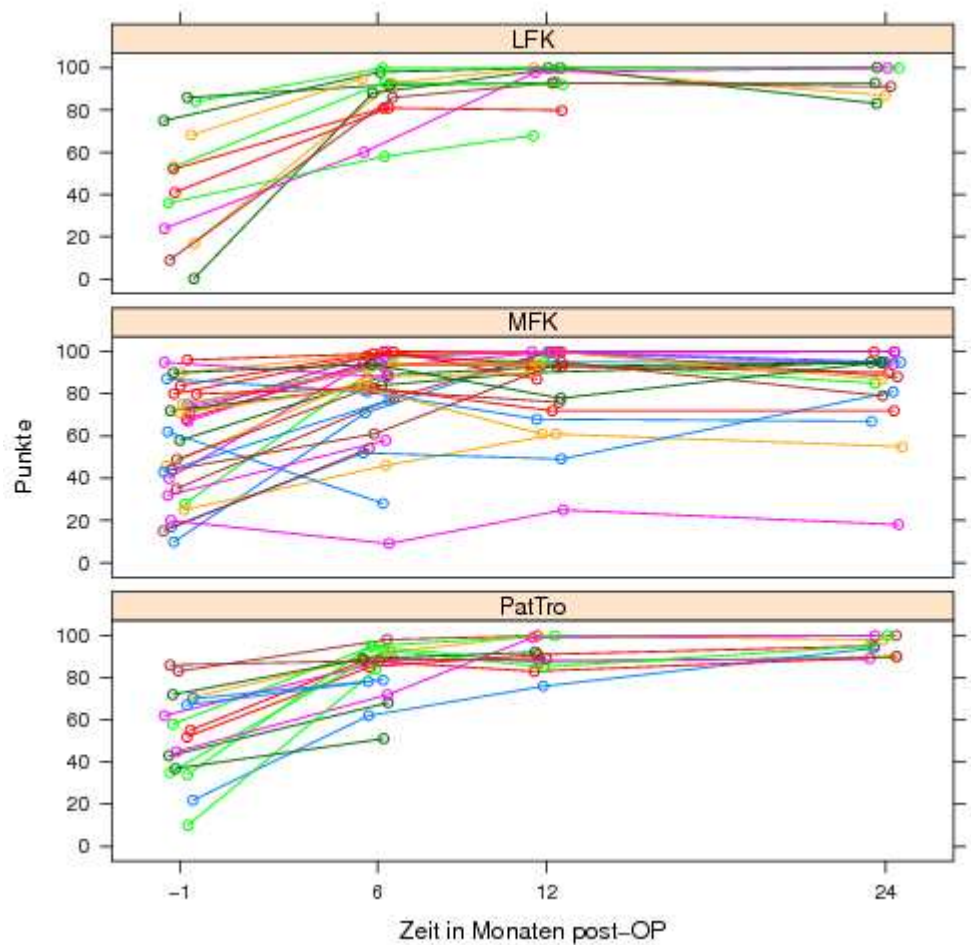


Abbildung 16: Individuelle Verläufe des Lysholm-Scores getrennt nach Defektlokalisation

3.1.3 Gesamtscores in Abhängigkeit von Ätiologie der Defektentstehung

Untersucht wurde im Folgenden ob die Art der Defektentstehung, also ob ein Knorpelschaden akut (*akut*-Gruppe) oder allmählich (*graduell*-Gruppe) entstand, einen Einfluss auf den postoperativen Verlauf nach MACI hatte. Analog zu den vorangegangenen Untersuchungen wurden auch diese Daten anhand der subjektiven Schmerz- und Funktionsscores nach Meyers, Tegner-Lysholm und Lysholm-Gillquist erhoben. Es wurde zwischen den zwei Gruppen *akut* und *graduell* unterschieden.

3 Ergebnisse

Tabelle 11: Durchschnittliche Gesamtscores in Abhängigkeit von Ätiologie der Defektentstehung akut/graduell

Meyers-Score				
	präoperativ	6 Monate	12 Monate	24 Monate
akut	11,6 ± 3,29	16,0 ± 2,0	15,9 ± 2,43	16,2 ± 2,94
graduell	12,8 ± 3,02	16,4 ± 2,08	17,2 ± 1,09	16,6 ± 2,5
Tegner-Lysholm-Score				
akut	2,27 ± 1,39	3,27 ± 0,985	4,0 ± 0,973	3,71 ± 1,21
graduell	2,58 ± 1,69	3,39 ± 1,13	3,93 ± 1,25	3,95 ± 1,28
Lysholm-Gillquist-Score				
akut	48,5 ± 27,2	81,1 ± 19,6	85,1 ± 17,8	86,0 ± 19,4
graduell	57,3 ± 24,2	82,1 ± 18,3	90,3 ± 13,5	91,7 ± 11,5

3.1.3.1 Meyers-Score in Abhängigkeit von Ätiologie der Defektentstehung

In der Sprechstunde stellten sich insgesamt 22 Patienten vor, die berichteten, dass ihre Kniebeschwerden in Verbindung mit einem akuten, also erinnerlichen Trauma verbunden gewesen seien. Diese *akut*-Gruppe erreichte einen durchschnittlichen präoperativen Score-Wert von $11,6 \pm 3,29$ Punkten. Ein halbes Jahr nach MACI lagen die Ergebnisse bei $16,0 \pm 2,0$ Punkten ($n = 22$). Zur Kontrolluntersuchung ein Jahr postoperativ erreichte die *akut*-Gruppe im Mittel $15,9 \pm 2,43$ Punkte ($n = 22$). Nach 24 Monaten kamen $n = 17$ Patienten auf einen mittleren Meyers-Wert von $16,2 \pm 2,94$ Punkten. 38 Patienten klagten präoperativ über Kniebeschwerden, welche sich über einen längeren Zeitraum entwickelten, also nicht mit einem akut (*akut*-Gruppe) einsetzenden oder erinnerlichen Trauma in Verbindung gebracht werden konnten (*graduell*-Gruppe). Diese Gruppe erreichte vor MACI einen mittleren Meyers-Wert von $12,8 \pm 3,02$ Punkten und schaffte es ein halbes Jahr nach dem Eingriff am Kniegelenk auf durchschnittlich $16,4 \pm 2,08$ Punkte ($n = 38$). Beim Ein-Jahres-Follow-Up lagen die Werte der *graduell*-Gruppe bei $17,2 \pm 1,09$ Punkten, wobei noch 28 Patienten untersucht werden konnten. Bei der Kontrolluntersuchung nach 24 Monaten wurden im Mittel $16,6 \pm 2,5$ Punkte ($n = 23$) erreicht (siehe Tabelle 11). Vergleicht man die präoperativen Ergebnisse der Patientenuntersuchung mit denen nach einem halben Jahr postoperativ bzw. nach zwei Jahren, so kann man eine deutliche Verbesserung des

3 Ergebnisse

Aktivitätslevels feststellen (siehe Abbildungen 17 und 18). Dies wird durch die Analyse mit dem ANOVA-Typ-Test von Brunner & Langer (Brunner et al. 2000) bestätigt, welcher für alle vier Untersuchungszeitpunkte angewandt wurde ($p < 0,0001$). Es gibt einen signifikanten Trend innerhalb der beiden Gruppen *akut* und *graduell* ($p = 0,05$), aber nicht zwischen den zeitlichen Verläufen in den beiden Gruppen ($p = 0,77$). Somit kann man zum Ergebnis kommen, dass Patienten mit einem traumatisch bedingten Knorpelschaden präoperativ schlechtere Score-Werte erzielten, sich jedoch im zeitlichen Verlauf ebenso wie die *graduell*-Gruppe nach der Behandlung mit MACI signifikant verbesserten. Die Abbildungen 17 und 18 verdeutlichen graphisch den Unterschied zwischen den beiden Statusgruppen *akut* und *graduell*.

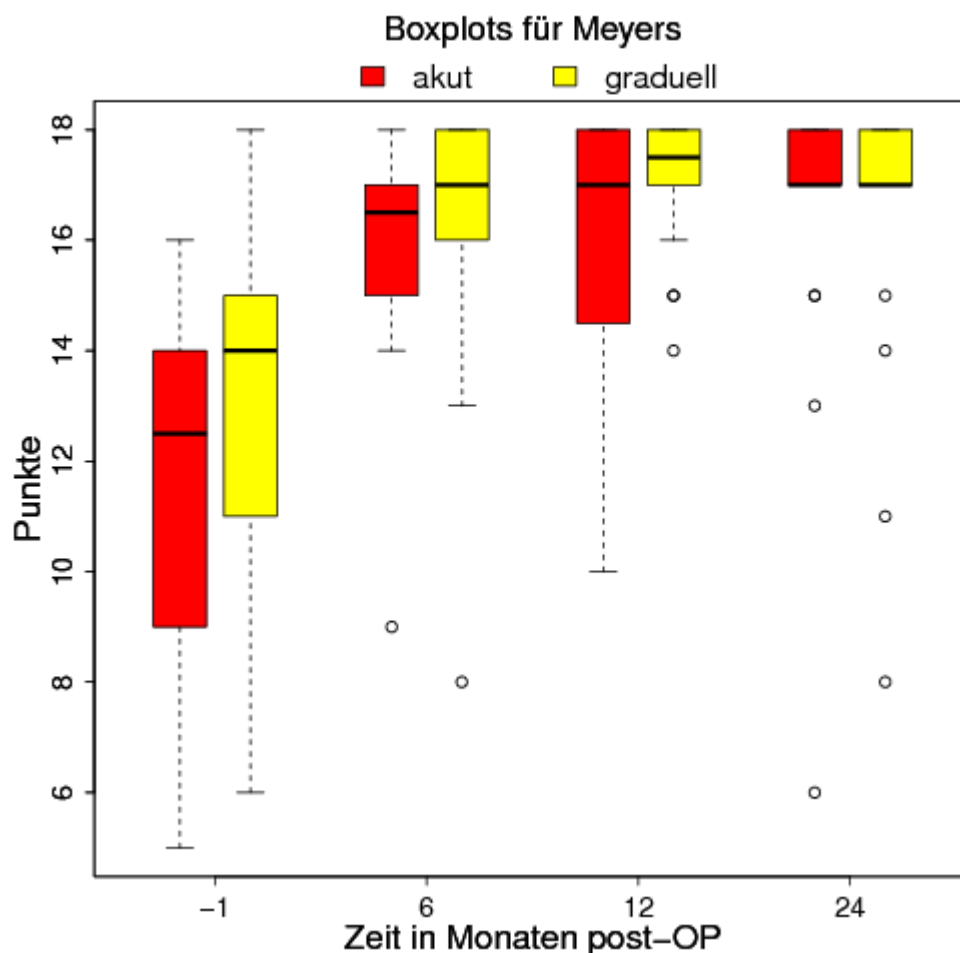


Abbildung 17: Meyers-Werte getrennt nach Ätiologie der Defektentstehung im zeitlichen Verlauf

Das durchschnittliche OP-Alter und der mittlere BMI wurden zu jedem Zeitpunkt postoperativ berücksichtigt und waren zu keinem Zeitpunkt signifikant (OP-Alter: 6-Monate FU: $p = 0,65$; 12-Monate FU: $p = 0,66$; 24-Monate FU: $p = 0,77$; BMI: 6-

3 Ergebnisse

Monate FU: $p = 0,43$; 12-Monate FU: $p = 0,31$; 24-Monate FU: $p = 0,12$). Die Analyse der beiden Größen mittleres OP-Alter und BMI erfolgte mittels einer einfachen linearen Regression.

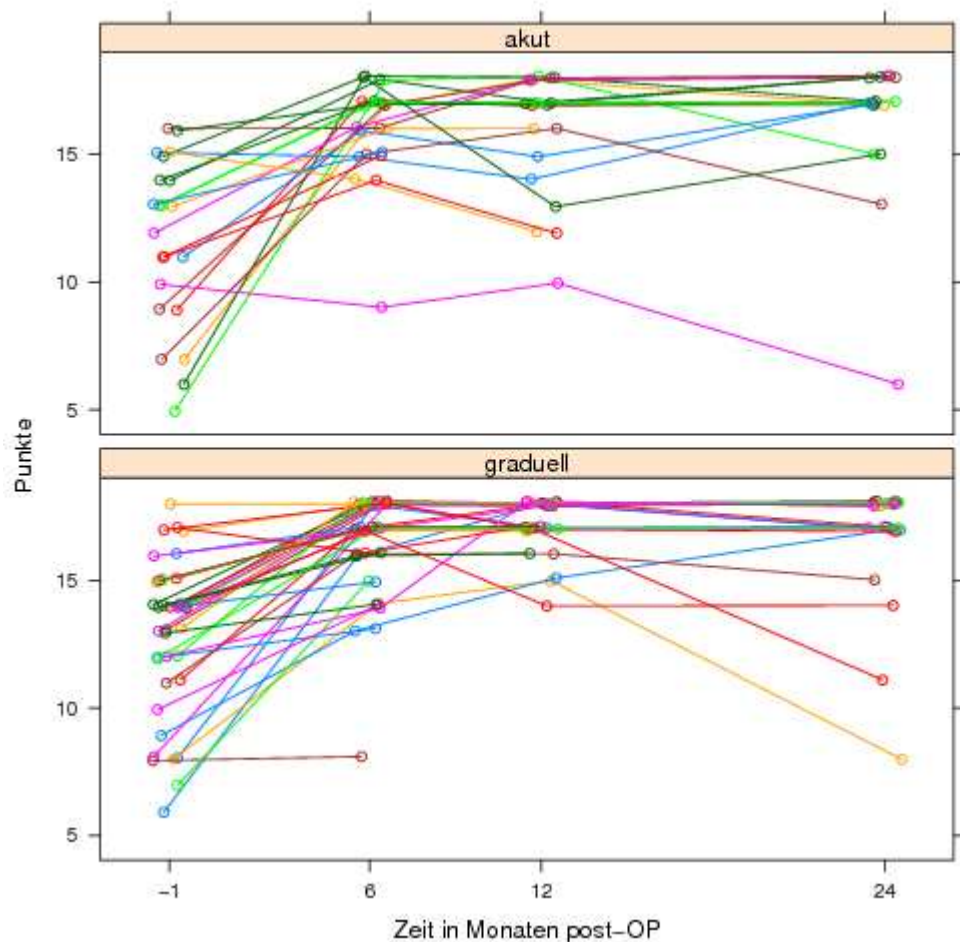


Abbildung 18: Individuelle Verläufe der Meyers-Werte getrennt nach Ätiologie der Defektentstehung

3.1.3.2 Tegner-Lysholm-Score in Abhängigkeit von Ätiologie der Defektentstehung

Die präoperativ untersuchten Patienten der *akut*-Gruppe kamen im Mittel auf einen Tegner-Lysholm-Wert von $2,27 \pm 1,39$ Punkten ($n = 22$). Das postoperative Ergebnis ein halbes Jahr nach MACI betrug $3,27 \pm 0,985$ Punkte ($n = 22$). Bei der Untersuchung zwölf Monate nach dem operativen Eingriff erzielte die *akut*-Gruppe einen Durchschnittswert von $4,0 \pm 0,973$ Punkten, wobei 20 Patienten untersucht werden konnten. Die Patienten der *graduell*-Gruppe erreichten im präoperativen Tegner-Lysholm-Score einen mittleren Wert von $2,58 \pm 1,69$ Punkten ($n = 38$), welcher sechs Monate nach stattgehabter MACI $3,39 \pm 1,13$ ($n = 38$) betrug. Zur

3 Ergebnisse

Kontrolluntersuchung nach einem Jahr stellten sich $n = 28$ Patienten in der Sprechstunde vor und lagen durchschnittlich bei $3,93 \pm 1,25$ Punkten. Beim Zwei-Jahres-Follow-Up befand sich der mittlere Tegner-Wert bei $3,95 \pm 1,28$ ($n = 20$) (siehe Tabelle 11). Die Anwendung des ANOVA-Tests nach Brunner & Langer (Brunner et al. 2000) zeigte in beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied zwischen den präoperativen Tegner-Score-Werten und denen insbesondere ein Jahr nach OP ($p < 0,0001$), was für eine deutliche Verbesserung des Aktivitätsgrades spricht (siehe Abbildungen 19 und 20). Weiterhin ergab die Analyse innerhalb der beiden Gruppen keine Signifikanz ($p = 0,95$), ebenso wenig zwischen den zeitlichen Verläufen in den beiden Gruppen ($p = 0,88$).

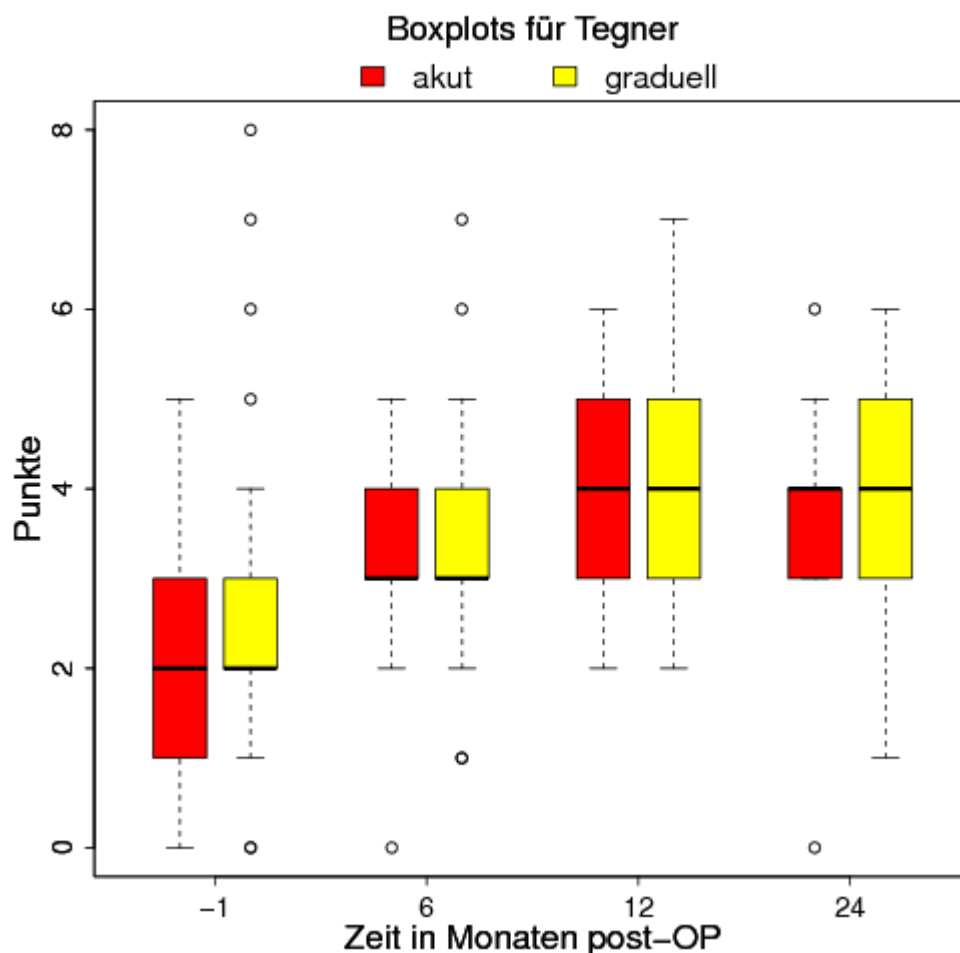


Abbildung 19: Tegner-Werte getrennt nach Ätiologie der Defektentstehung im zeitlichen Verlauf

Hierbei ist der Effekt eines mittleren Altersunterschiedes und des durchschnittlichen BMIs in beiden Gruppen berücksichtigt worden, welcher aber zu keinem Zeitpunkt signifikant war (OP-Alter: 6-Monate FU: $p = 0,82$; 12-Monate FU: $p = 0,41$; 24-Monate

3 Ergebnisse

FU: $p = 0,49$; BMI: 6-Monate FU: $p = 0,54$; 12-Monate FU: $p = 0,51$; 24-Monate FU: $p = 0,77$). Die Analyse der beiden Größen mittleres OP-Alter und BMI erfolgte mittels einer einfachen linearen Regression.

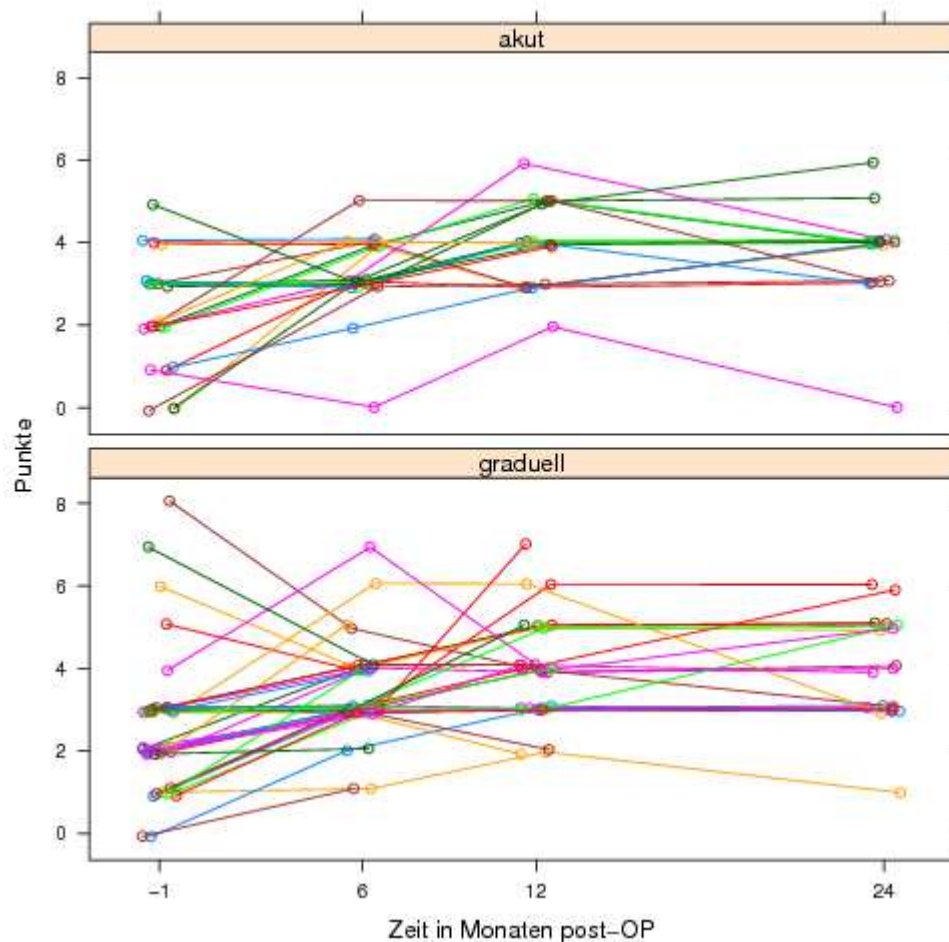


Abbildung 20: Individuelle Verläufe Tegner-Werte getrennt nach Ätiologie der Defektentstehung

3.1.3.3 Lysholm-Gillquist-Score in Abhängigkeit von Ätiologie der Defektentstehung

Die 22 Patienten der *akut*-Gruppe erreichten vor dem Eingriff am Kniegelenk einen mittleren Lysholm-Gillquist-Score-Wert von $48,5 \pm 27,2$ Punkten, während die 38 Patienten der *graduell*-Gruppe durchschnittlich auf $57,3 \pm 24,2$ Punkte kamen. Ein halbes Jahr nach der Operation lag der Durchschnittswert innerhalb der *akut*-Gruppe bei $81,1 \pm 19,6$ Punkten ($n = 22$), wohingegen die Befragten der *graduell*-Gruppe im Mittel $82,1 \pm 18,3$ Punkte ($n = 38$) erreichten. Ein Jahr nach der OP lag der aus 20 Patientenuntersuchungen ermittelte Durchschnittswert der *akut*-Gruppe bei $85,1 \pm 17,8$ Punkten, welcher nach 24 Monaten auf $86 \pm 19,4$ Punkte ($n = 17$) anstieg. Die *graduell*-

3 Ergebnisse

Gruppe erreichte ein Jahr postoperativ durchschnittlich $90,3 \pm 13,5$ Punkte, wobei $n = 28$ Patienten befragt werden konnten. Das nach 24 Monaten erzielte Ergebnis lag dann mit $91,7 \pm 11,5$ Punkten etwas höher und wurde bei $n = 20$ Patienten ermittelt (siehe Tabelle 11). Das Ergebnis lag also 24 Monate nach dem Eingriff deutlich höher als präoperativ. Daraus ergibt sich unter Anwendung des ANOVA-Typ-Tests nach Brunner & Langer (Brunner et al. 2000) zwei Jahre nach der Operation eine signifikante Verbesserung ($p < 0,0001$) in den Score-Werten gegenüber den präoperativen Ergebnissen (siehe Abbildungen 21 und 22). Innerhalb der beiden Status-Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,12$), ebenso wenig zwischen den zeitlichen Verläufen in den beiden Gruppen.

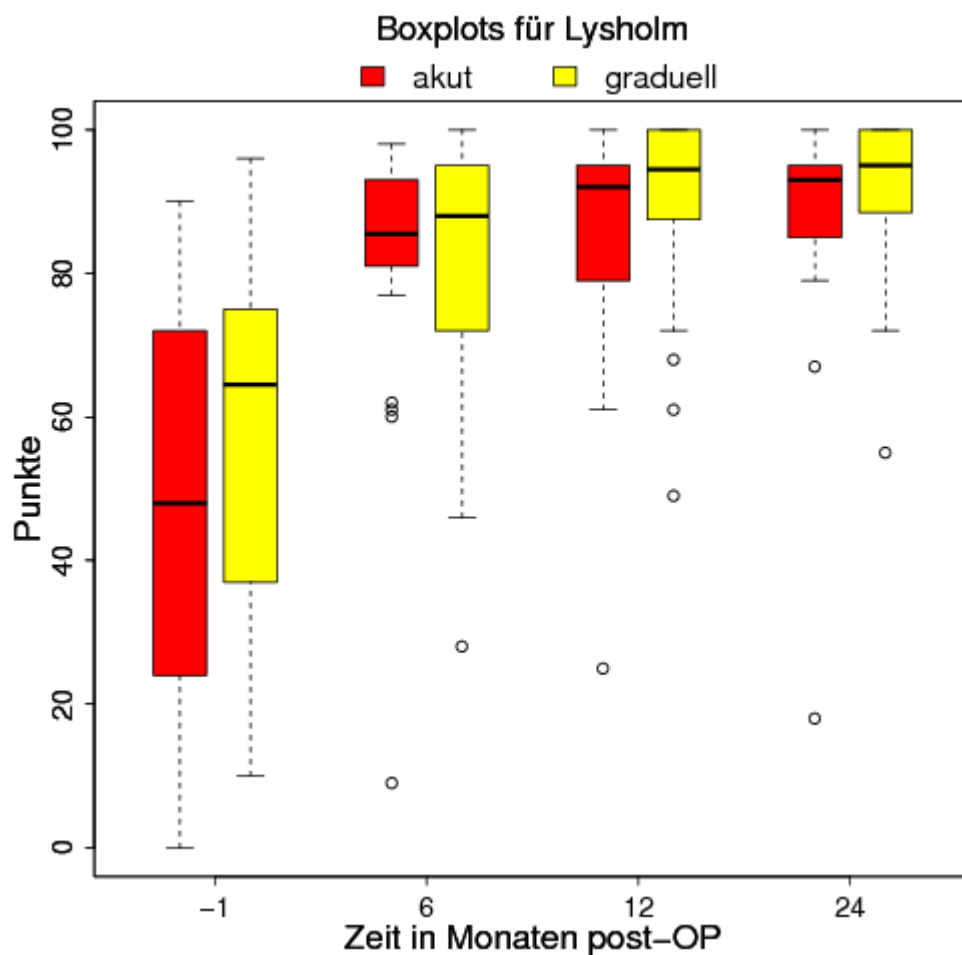


Abbildung 21: Lysholm-Gillquist-Werte getrennt nach Ätiologie der Defektentstehung im zeitlichen Verlauf

3 Ergebnisse

Berücksichtigt wurden zu jedem postoperativen Zeitpunkt die Einflüsse vom mittleren OP-Alter sowie des durchschnittlichen BMI. Zu keinem der untersuchten Zeitpunkte konnte ein signifikanter Einfluss auf die Ergebnisse beobachtet werden (OP-Alter: 6-Monate FU: $p = 0,56$; 12-Monate FU: $p = 0,43$; 24-Monate FU: $p = 0,70$; BMI: 6-Monate FU: $p = 0,51$; 12-Monate FU: $p = 0,61$; 24-Monate FU: $p = 0,91$).

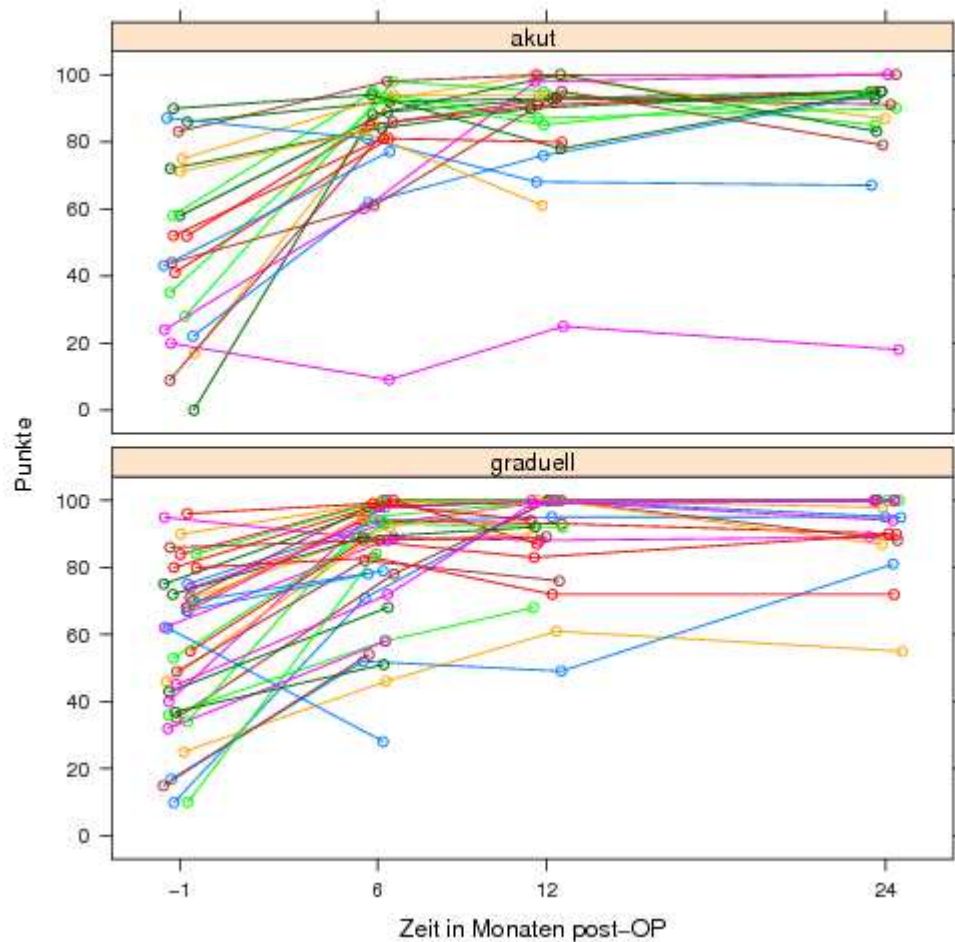


Abbildung 22: Individuelle Verläufe der Lysholm-Werte getrennt nach Ätiologie der Defektentstehung

4 Diskussion

Die matrixgekoppelte, autologe Chondrozytenimplantation (MACI) stellt eine konsequente Weiterentwicklung der autologen Chondrozytenimplantation (ACI) dar und eignet sich nach sorgfältiger Indikationsstellung für Patienten mit isolierten, vollschichtigen Knorpelschäden ($> 4 \text{ cm}^2$) am Kniegelenk, wobei keine Destruktion des subchondralen Knochens vorliegen sollte (Jäger et al. 2011). Die zellbasierten Knorpelerzsatzverfahren der ersten Generation wurden bereits in vielen Studien mit anderen Knorpelverfahren verglichen und lieferten zum Teil sehr unterschiedliche Ergebnisse. So verglichen Bentley et al. (Bentley et al. 2003) die ACI mit der Mosaikplastik und zeigten bessere Ergebnisse für die ACI. 88 % der Patienten erreichten in der ACI-Gruppe gute bis exzellente Ergebnisse, während die Erfolgsrate bei der Mosaikplastik lediglich 69 % betrug. Außerdem scheiterten alle in retropatellarer Lokalisation durchgeführten Transplantationen osteochondraler Zylinder. In einer anderen Studie untersuchten Horas et al. (Horas et al. 2003) über zwei Jahre hinweg $n = 20$ Patienten und konnten hier geringe Nachteile für die ACI gegenüber der Mosaikplastik aufzeigen. Jedoch stellt bei der Behandlung von Knorpeldefekten mit Mosaikplastik die Entnahmemorbidität am Kniegelenk ein therapielimitierendes Problem dar, so dass in der Regel nur Knorpelschäden von $1 - 3 \text{ cm}^2$ operiert werden sollten (Schnettler et al. 2008). Zudem entpuppt sich die Beschwerdesymptomatik am Entnahmegelenk als recht problematisch, welche LaPrade et al. (LaPrade und Botker 2004) in einer Fallstudie untersucht haben. Rose et al. (Rose et al. 2005) konnten bei 27 Patienten mit OATS operierten Patienten zeigen, dass sich die Kongruenz der Gelenkflächen, insbesondere bei größeren Defekten, nicht befriedigend wiederherstellen lässt. Dies führt zu veränderten biomechanischen Eigenschaften im Knorpelgleitlager, was eine Arthrose induzieren kann.

Knutsen et al. (Knutsen et al. 2004) untersuchten in einer randomisierten Studie Patienten mit operierten Knorpelschäden und konnten nach zwei Jahren keine Vorteile für die ACI gegenüber der Mikrofrakturierung feststellen, auch nicht nach einem weiteren Follow-Up von fünf Jahren (Knutsen et al. 2007). Hervor zu heben ist in dieser Studie jedoch, dass die relevante Gruppe eine Defektgröße von unter 4 cm^2 aufwies und es sich hierbei um eine Multicenterstudie handelte. Zum gleichen Ergebnis kamen auch van Assche et al. (van Assche et al. 2010), die in einer Studie 33 Patienten mit

4 Diskussion

Mikrofrakturierung und 34 Patienten mit ACI behandelt haben, wobei die durchschnittliche Defektgröße am Femurkondylus $2,4 \text{ cm}^2$ betrug. Auch hier gab es nach zwei Jahren keine Unterschiede im funktionalen Ergebnis. Kon et al. (Kon et al. 2009) konnten in einer Arbeit an 80 Patienten mit kondylären als auch retropatellaren Knorpelschäden in einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren zeigen, dass die klinischen Ergebnisse nach ACI der zweiten Generation besser waren, als nach Therapie mit Mikrofrakturierung. Die MFX-Gruppe verbesserte sich von $41,1 \pm 12,3$ Punkten im International Knee Documentation Committee-Score (IKDC) nach fünf Jahren auf $70,2 \pm 14,7$ Punkte, wobei die ACI-Gruppe mit einem Baseline-Wert von $40,5 \pm 15,2$ Punkten am Endpunkt $80,2 \pm 19,1$ Punkte erzielen konnte und somit signifikant besser war ($p < 0,001$). Basad et al. (Basad et al. 2010) untersuchten in einer randomisierten klinischen Studie 60 Patienten, wobei 40 Patienten mit MACI und 20 Patienten mit Mikrofrakturierung behandelt wurden. Die MACI-Gruppe zeigte am Endpunkt nach zwei Jahren signifikant bessere Ergebnisse ($p < 0,0001$) als die mit Mikrofrakturierung behandelten Patienten. Ebenso konnten Bachmann et al. (Bachmann et al. 2004) unter radiomorphologischen Gesichtspunkten die Überlegenheit der MACI gegenüber Mikrofrakturierung nach 2 Jahren zeigen. Dennoch hat die Mikrofrakturierung durchaus ihre Berechtigung bei jungen Patienten mit chondralen Defekten $< 3 \text{ cm}^2$ (Basad et al. 2010). Jedoch bietet der fibrokartilaginöse Ersatzknorpel nicht die biomechanischen Eigenschaften des hyalinen Knorpels, was zu einer begrenzten Funktionsdauer nach kurzer Zeit führen kann (Mithoefer et al. 2005). Gerade dieser Aspekt sollte bei jungen Patienten berücksichtigt werden, auch hinsichtlich der postoperativen Sportfähigkeit. Hier konnten Mithoefer et al. (Mithoefer et al. 2009) in einer Metaanalyse Vorteile der ACI und OATS gegenüber der Mikrofrakturierung zeigen. Ebenso muss berücksichtigt werden, dass es durch die Mikrofrakturierung der subchondralen Knochenlamelle zur Bildung von intraläsionalen Osteophyten und zu einer Erhöhung der Knorpelknochengrenze kommt, woraus eine biomechanische Überlastung resultieren kann. Ebendiese Faktoren führen letztlich wieder zu einer Progression der Kniegelenksarthrose (Saris et al. 2009).

Ziel dieser monozentrisch, prospektiv angelegten Studie war es, zu untersuchen, inwiefern die Behandlung von Knorpeldefekten mittels einer matrixassoziierten Chondrozytenimplantation die Wiederherstellung der Gelenkfunktion an den Lokalisationen MFK, LFK und PatTro im Verlauf von zwei Jahren beeinflusst.

4 Diskussion

Desweiteren wurde zu jedem Untersuchungszeitpunkt nach sechs, zwölf und 24 Monaten untersucht, ob die Einflussgrößen Alter, BMI und die Ätiologie der Defektentstehung Auswirkungen auf den Heilungsprozess nach MACI haben. Die Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit der klinischen Untersuchung der MACI am Knie anhand entsprechender Funktions-, Schmerz- und Aktivitätsscores. Für die folgenden Seiten der Diskussion sei darauf verwiesen, dass die Ergebnisse nur bedingt mit denen anderer Studien zur ACI/MACI vergleichbar sind. Das liegt zum einen daran, dass die seltene Indikationsstellung zur MACI aufgrund der meist geringen Fallzahlen ein multizentrisch angelegtes Studiendesign bedingt, es sich hier jedoch um eine Monocenterstudie handelt. Zum anderen spielen Faktoren wie verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien, unterschiedliche Score-Systeme, Dauer der Follow-Up-Untersuchungen, und vor allem die implantierten Produkte bzw. Operationstechnik eine entscheidende Rolle (Benthien et al. 2011) in der Bewertung der Ergebnisse. Ebenso kritisch muss die Methodik der vorliegenden Studie beurteilt werden, da es keine Verblindungen, Randomisierungen oder Kontrollgruppen gab.

Wir haben festgestellt, dass mit der MACI am Endpunkt nach zwei Jahren eine signifikante Verbesserung im Tegner-, Meyers- und Lysholm-Gillquist-Score erzielt werden konnte, wobei der prozentuale Zuwachs nach sechs Monaten fast immer am größten war. Ein erreichtes Plateau wurde in den darauffolgenden Untersuchungen nach zwölf und 24 Monaten nicht mehr wesentlich überschritten. Anhand der klinischen Scores konnte kein signifikanter Unterschied innerhalb der drei Lokalisationsgruppen festgestellt werden, auch nicht zwischen den zeitlichen Verläufen innerhalb der LFK, MFK und PatTro-Gruppen. Bei Betrachtung der Literatur zeigt sich, dass andere Autoren insbesondere bei Behandlung mit ACI durchaus über zonale Unterschiede berichten, vor allem bei Knorpeldefekten in retropatellarer Lokalisation. Alle Lokalisationsgruppen hatten zwei Jahre nach MACI ein signifikant besseres Ergebnis im Vergleich zum Ausgangswert, was in allen von uns eingesetzten Scores gezeigt werden konnte. Einflussfaktoren wie BMI und durchschnittliches OP-Alter wurden in all unseren Analysen als Nebenkriterien mit berücksichtigt, jedoch hatten diese Faktoren in der Regel keinen signifikanten Einfluss auf das klinische Ergebnis. Beim zonenspezifischen Zwei-Jahres-Ergebnis konnte im Tegner-Lysholm-Score ein signifikanter Einfluss des mittleren OP-Alters ($p = 0,02$) und des mittleren BMI ($p = 0,006$) im Zeitverlauf festgestellt werden (siehe Kapitel 3.2.2.2). Zudem konnte für den

4 Diskussion

Zeitpunkt nach zwölf Monaten im Lysholm-Gillquist-Score für das Kriterium BMI ein signifikanter Einfluss ($p = 0,027$) ermittelt werden (siehe Kapitel 3.2.2.3).

Beim Entstehen einer Gonarthrose kann ein direkter Zusammenhang zwischen Knorpelläsion und hohem BMI gesehen werden, was interessanterweise nicht für die Inzidenz einer Coxarthrose zutrifft (Reijman et al. 2007; Rogers und Wilder 2008). Daraus kann jedoch kein direkter Zusammenhang zwischen einem schlechteren Ergebnis nach ACI und hohem BMI abgeleitet werden. Aufgrund der Erkenntnisse die über die Entstehung von degenerativen Knorpelschäden vorliegen, erscheint es dennoch sinnvoll, vor Therapiebeginn über diätische Maßnahmen bei übergewichtigen Patienten nachzudenken (Niemeyer et al. 2011b). Ebenso gilt ein junges OP-Alter als positiver prognostischer Faktor für den Behandlungserfolg bei knorpelzellersatzbasierten Verfahren. Krishnan et al. (Krishnan et al. 2006) untersuchten unter diesem Gesichtspunkt prospektiv 199 Patienten über einen Zeitraum von vier Jahren und konnten bei 85 % der Patienten < 20 Jahre gute bis exzellente Ergebnisse verzeichnen, wohingegen nur 59 % der über 40-jährigen diese Ergebnisse erzielten. Auch McNickle et al. (McNickle et al. 2009) bestätigten einen Zusammenhang zwischen postoperativer Verbesserung im Lysholm-Score und Patientenalter. Niemeyer et al. konnte in einer Studie mit 70 Patienten zeigen, dass ein niedriges OP-Alter einen positiven Einfluss auf den postoperativen Verlauf hat, wohingegen der BMI nicht mit dem Ergebnis korreliert (Niemeyer et al. 2008b). Gobbi untersuchte in einer Multicenterstudie 38 Patienten im Zeitraum von 2-5 Jahren nach matrixassoziierter ACI und konnte keine Korrelation des OP-Alters im Tegner-Score feststellen (Gobbi et al. 2009). Zu der gleichen Schlussfolgerung kam auch Behrens, der weder für OP-Alter noch für BMI einen Effekt auf das Ergebnis nach MACI zeigen konnte (Behrens et al. 2006). Wir konnten bei unseren Patienten auch keinen signifikanten Einfluss der Kriterien BMI und OP-Alter in Bezug auf die subjektiven Scoreparameter feststellen, was möglicherweise mit den eng gewählten operativen Einschlusskriterien zusammenhängt. Mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 32 Jahren und einem mittleren BMI von $24,4 \text{ kg/m}^2$ wurden fast ausschließlich junge und normalgewichtige Patienten operiert.

Berücksichtigung fand auch die Ätiologie der Defektentstehung. Hier konnten keine Unterschiede des Behandlungserfolgs zwischen traumatischen und schleichend eingetretenen Knorpelschäden festgestellt werden.

4 Diskussion

Einen entscheidenden Einfluss auf den Behandlungserfolg der Knorpelzellersatzverfahren scheinen neben der Defektgröße vor allem die Defektlokalisation auszuüben (Niemeyer et al. 2011b). So konnte Brittberg (Brittberg et al. 1994) bereits in seiner Originalarbeit von 1994 einen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung von kondylären und patellaren Schäden feststellen, wobei nur 29 % der Patienten mit retropatellaren Schäden zufriedenstellende Ergebnisse erzielten. Zu diesem Ergebnis kam auch Peterson (Peterson et al. 2000), der in einer klinischen Studie mit 101 Patienten zur ACI zeigen konnte, dass Patienten mit isolierten femoralen Knorpelschäden ein deutlich besseres postoperatives Ergebnis hatten, als jene mit retropatellaren Knorpeldefekten. Die 25 Patienten mit isolierten chondralen Defekten an den Femurkondylen verbesserten sich innerhalb von neun Jahren im Lysholm-Score von 43.5 auf 84.7. Die Gruppe mit retropatellaren Defekten schnitt wesentlich schlechter ab. Dies bestätigt auch Niemeyer (Niemeyer et al. 2008b), der in einer Studie zur ACI mit 70 Patienten herausfand, dass die klinischen Ergebnisse bei retropatellaren Schäden schlechter sind als bei Knorpeldefekten am Femurkondylus. 80 % der Patienten mit Defekten an MFK und LFK hatten gute bis exzellente Ergebnisse im ICRS-Score erzielt, die Gruppe mit patellaren Schäden schnitt stets schlechter ab.

Insbesondere große retropatellare Defekte konnten bislang mit keinem der klassischen Knorpelverfahren zufriedenstellend behandelt werden. So scheinen bislang nur die ACI bzw. MACI lokalisationsabhängig bessere Ergebnisse zu liefern. Dennoch sind die klinischen Ergebnisse im Vergleich zu anderen Lokalisationen des Kniegelenks schlechter (Steinwachs et al. 2008; Brittberg et al. 1994). Verantwortlich hierfür ist die andersartige mechanische Beanspruchung im Patellagleitlager. Während retropatellar vorwiegend Scherkräfte der Knorpelentwicklung entgegenwirken, wirken im lateralen und medialen Femurkondylus eher hydrostatische Kräfte, welche die Entdifferenzierung des Knorpelregenerats in positiver Weise beeinflussen (Niemeyer et al. 2008b). Ebenso korrelieren Defektgröße und Defektlokalisation vor allem an der medialen Patellafacette mit dem schlechteren klinischen Ergebnis (Steinwachs et al. 2008). Die Behandlung von Knorpeldefekten an der lateralen Patellafacette hingegen zeigt ein signifikant besseres klinisches Ergebnis (Niemeyer et al. 2008b) als jene an der medialen Patellafacette oder beider Patellafacetten. Ermutigende Ergebnisse zeigen neuere Studien, wobei die Erfolgsrate bei Behandlung patellarer Schäden bei 60 bis 85 % liegt (Niemeyer et al. 2008b). Das lässt sich möglicherweise auf die konsequente Mitbehandlung von bereits

4 Diskussion

bestehendem Malalignment zurückführen, welches als Mitverursacher von Knorpelschäden anzusehen ist (Niemeyer et al. 2011b). So konnte Farr (Farr 2007) auch bei Patienten mit retropatellaren Schäden bessere Ergebnisse erzielen, indem auch bestehende artikuläre Fehlstellungen mitbehandelt wurden. Wir konnten in unserer Studie die vielfach publizierten und zitierten zonalen Unterschiede nicht bestätigen. Sicherlich kommt bei Betrachtung unserer Ergebnisse die Tatsache zum Tragen, dass ausschließlich Patienten ohne artikuläre Fehlstellungen eingeschlossen wurden. Zudem sei erwähnt, dass die enorme Heterogenität der Studien zur ACI/MACI bislang eine Vergleichbarkeit nur auf eine mangelhafte Weise zulässt.

Eine Indikation für Revisionseingriffe sind in der Regel persistierende Schmerzen und Funktionseinschränkungen im Kniegelenk (Niemeyer et al. 2008a), welche klinisch, arthroskopisch und radiologisch (MRT) erkannt werden. Zu den charakteristischen Komplikationen nach autologer Chondrozytentransplantation zählt man klassischerweise Regenerathypertrophie, mangelhafte Verbindung mit dem umgebenden Knorpelgewebe, Regeneratinsuffizienz und Delamination. Dabei scheint jedoch die Operationstechnik eine entscheidende Rolle zu spielen, da es im Falle von matrixgekoppelten Trägermembranen seltener zu Hypertrophien kommt. Als Risikofaktoren für eine Regenerathypertrophie sind insbesondere junges Patientenalter, kleine Defekte und die retropatellare Defektlokalisation anzusehen (Niemeyer et al. 2011a). Insbesondere nach ACI mit Periostlappen traten Regenerathypertrophien relativ früh auf, wobei das femoro-patellare Kompartiment am häufigsten betroffen war (Niemeyer et al. 2008b; Niemeyer et al. 2008a; Haddo et al. 2004). Dabei zeigen die Periostpatches häufig eine hypertrophe, fibröse Oberfläche, welche einige Millimeter dick sein kann (Minas 2001). So traten beispielsweise in der bereits zitierten Studie von Peterson bei 26 von 101 Patienten arthroskopisch nachweisbare Periosthypertrophien auf, wobei nur sieben Patienten eine Beschwerdesymptomatik zeigten (Peterson et al. 2000). Typischerweise wurden die Patienten drei Monate nach OP symptomatisch, so dass 31 % einer erneuten Arthroskopie unterzogen werden mussten (Peterson et al. 2000). Im Rahmen einer Revisionsarthroskopie werden dann schließlich die überlappenden Periostränder mit einem *Shaver* entfernt (Bartlett et al. 2006), so dass die Patienten danach in der Regel symptomfrei sind.



Abbildung 23: Regenerathypertrophie nach MACI retropatellar. Diese Form der Hypertrophie fand sich nur bei retropatellarer Lokalisation. (Foto: E. Basad)

Es wird angenommen, dass die überschießende Regeneratproliferation durch Stimulierung des Periosts aufgrund von Scher- und Reibkräften insbesondere sechs bis zwölf Monate nach Implantation zustande kommt (Peterson et al. 2000; Goodfellow et al. 1976). Jedoch ist es nicht möglich spezifische Faktoren ausfindig zu machen, welche die Hypertrophie zufriedenstellend erklären könnten. Aus diesem Grund wird auf den Einsatz eines Periostlappens zunehmend verzichtet, so dass vorwiegend Kollagenmembranen bzw. zellbeimpfte Kollagenmembranen zum Einsatz kommen (Steinwachs et al. 2008). So konnte Behrens in seiner Studie zur matrixgekoppelten Chondrozytenimplantation mit 38 Patienten in keinem einzigen Fall eine Regenerathypertrophie nachweisen (Behrens et al. 2006). Haddo et al. (Haddo et al. 2004) untersuchten 31 Patienten nach Implantation einer Kollagenmembran und konnten bei Kontrollarthroskopien nach einem Jahr auch keine Transplantathypertrophien feststellen. In einer Kohortenstudie untersuchten Gomoll et al. (Gomoll et al. 2009) 300 Patienten, die mit ACI behandelt wurden. Ein Teil der Patienten wurde einer ACI mit Periostlappen unterzogen, während bei den restlichen

4 Diskussion

Patienten Kollagenmembranen auf die Defekte aufgenäht wurden. Die Reoperationsrate aufgrund von Regenerathypertrophie sank nach einem Jahr von über 25 % in der ACI + Periost-Gruppe auf weniger als 3 % in der ACI + Kollagen-Gruppe. Diese Ergebnisse veranschaulichen, dass auch vor dem Hintergrund der komplikationsärmeren Technik mit Kollagenmembran, die ACI Verfahren der 2. und 3. Generation der periostassoziierten ACI vorzuziehen sind (Niemeyer et al. 2011a). In unserer Studie kam es bei drei Patienten zu einer Regenerathypertrophie im femoro-patellaren Kompartiment, jedoch spiegelt dieses Ergebnis allenfalls Tendenzen wider und ist nicht signifikant wie in den Studien, die ACI mit Periostlappen untersuchten. Da bei den meisten Studien zur ACI ein Periostlappen zum Einsatz kam, sind unsere Ergebnisse nur bedingt mit diesen vergleichbar. Das Problem der Regenerathypertrophie scheint eng mit dem Einsatz von Periost assoziiert zu sein (Niemeyer et al. 2008a).

Bei der ACI mit Kollagenmembran betrachtet mal allerdings häufiger eine Maladaptation mit dem umgebenden Knorpelgewebe. Möglicherweise verbindet sich der vitale Periostlappen besser mit der Umgebung als die avitale Kollagenmatrix. Diese Fusionsstörung imponiert durch eine Spaltbildung am Übergang vom Regenerat zum Umgebungsknorpel und lässt sich teilweise auch kernspintomographisch darstellen. Wichtig ist hierbei, dass diese Spaltbildung verschlossen wird, da sich daraus ein Transplantatversagen mit sekundärer Delamination entwickeln kann (Niemeyer et al. 2011b; Niemeyer et al. 2008a). Kernspintomographisch konnten wir diese charakteristische Komplikation bei keinem der mit MACI behandelten Patienten feststellen. Das gemäßigte bzw. nicht-hypertrophe Einwachsverhalten der Kollagenmembran bei der MACI ist ein möglicher positiver Einflussfaktor.

5 Zusammenfassung

Die adäquate Behandlung von chondralen Gelenkdefekten ist aufgrund des geringen regenerativen Potentials von Knorpelgewebe nach wie vor problematisch. Die matrixgekoppelte, autologe Chondrozytenimplantation (MACI) ist ein Knorpelersatzverfahren, welches, basierend auf der Idee der Expansion von körpereigenen Knorpelzellen auf einer Kollagenmembran und deren Implantation in den Gelenkdefekt, von spezialisierten Zentren angewandt wird. Diese klinisch kontrollierte, prospektive Studie sollte klären, ob es möglich ist, mittels MACI die Gelenkfunktion bei geschädigtem Gelenkknorpel wiederherzustellen und klinische Erfolge nach bis zu zwei Jahren nachzuweisen. Ein weiteres Ziel war es zu prüfen, ob zonenspezifische Unterschiede zwischen den medialen, lateralen oder patellar-trochlearen Kompartimenten bestehen.

Im Zeitraum von März 2000 bis November 2008 wurden 67 Patienten mit isolierten Knorpeldefekten dritten und vierten Grades nach Outerbridge am Kniegelenk mit MACI behandelt. Diese Patienten wurden in Nachuntersuchungen begleitet, wobei nach einem Jahr die Daten von 48 Patienten und nach zwei Jahren die Daten von 37 Patienten erhoben werden konnten. Als Grundlage der postoperativen Datenerhebung dienten drei unterschiedliche subjektive Schmerz- und Funktionsscores: der Meyers-Score, der Tegner-Lysholm-Score und der Lysholm-Gillquist-Score. Die postoperativen Ergebnisse nach sechs, zwölf und 24 Monaten wurden dokumentiert und mit den präoperativen verglichen. Dabei interessierten wir uns insbesondere für lokalisationsabhängige Unterschiede, den Einfluss von Alter und BMI auf das Behandlungsergebnis und den Behandlungserfolg in Abhängigkeit von der Defektgenese. Alle drei Scores zeigten in der individuellen Endpunktanalyse nach sechs Monaten eine signifikante Verbesserung gegenüber dem präoperativen Untersuchungsergebnis, wobei nach einem Jahr ein Plateau erreicht wurde. Interessanterweise hatten Defektlokalisierung, Alter, BMI und Defektgenese keinen Einfluss auf den Behandlungserfolg. Insgesamt kam es bei drei Patienten zu einer symptomatischen Regenerathypertrophie in retropatellarer Lokalisation, welche nach arthroskopischem *Débridement* reversibel war. Unsere Studie konnte zeigen, dass die Behandlung von isolierten Knorpelschäden am Kniegelenk mit MACI zu einer subjektiven Funktionsverbesserung führt und zwar unabhängig von Defektlokalisierung, Alter, BMI und Defektgenese. Die MACI ist eine effektive Lösung für die Behandlung

5 Zusammenfassung

von großen Knorpelschäden am Kniegelenk, wobei es prospektiver, randomisierter, kontrollierter Langzeitstudien bedarf, um Aussagen über die Beeinflussung der Arthroseentwicklung treffen zu können.

6 Summary

The appropriate treatment of deep chondral joint defects is still a problem due to the minimal regenerative potential of cartilage tissues. The matrix-associated autologous chondrocyte implantation (MACI) is a matrix based chondral replacement method in which human autologous chondrocytes are cultured on a collagen bilayer membrane and then implanted in the joint defect, mostly performed by specialized centers. The present clinical controlled, prospective study should clarify if it is possible to recover the functionality of destructed knee joint cartilage by MACI and if there can be shown good to excellent results up to two years. Another goal was to find out if there are zone-specific differences between the medial, lateral and patellar-trochlear compartment.

Between March 2000 and November 2008 we treated 67 patients with isolated third and fourth grade knee joint defects according to Outerbridge with MACI. These patients were accompanied during follow ups so that we could evaluate data from 48 patients after one year and 37 patients after two years. For the postoperative data evaluation we used three different subjective pain and functionality scores: Meyers-score, Tegner-Lysholm-Score and Lysholm-Gillquist-score. The six, twelve and 24 month postoperative data was documented and compared to the preoperative. Our interest was focused on localization dependent differences, the influence of age, BMI and etiology of defect genesis to the result of treatment. All three scores showed a significant improvement at the endpoint after six months in which a plateau was reached after 12 months. Interestingly all defect localizations, age, BMI and defect genesis had no significant influence on the clinical outcome. A total of three patients had a symptomatic retropatellar regenerate hypertrophy which was reversible after arthroscopic debridement. Our study could show that treatment of isolated chondral defects of the knee joint with MACI leads to a subjective improvement of functionality independent from defect localization, age, BMI and defect genesis. MACI is an effective solution for the treatment of large chondral defects on the knee joint. Prospective, randomized, controlled long-term follow-ups are still missing so that it is difficult to show evidence for the influence of osteoarthritis.

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACI	Autologe Chondrozyten Implantation
ACT	Autologe Chondrozytentransplantation
EZM	Extrazellulärmatrix
FS	Freizeitsport
FU	Follow-Up
GSG	Glykosaminoglykan
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eisen-Färbung
ICRS	International Cartilage Repair Society
IKDC	International Knee Documentation Committee
LFK	Lateraler Femurkondylus
LS	Leistungssport
MACI	Matrixgekoppelte autologe Chondrozytenimplantation
MFK	Medialer Femurkondylus
MFX	Mikrofrakturierung
MRT	Magnetresonanztomographie
OATS	Osteochondrale autologe Transplantation
PatTro	Retropatellar/Trochlear
Tab.	Tabelle

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schritte bei Implantation: 1. Entfernung geschädigter Knorpelanteile und Stabilisierung der Ränder 2. Negativabdruck mit Alupapier zur Formbestimmung 3. Ausschneiden der Kollagenmatrix nach Abdruckvorlage 4. Einpassen und Kleben mit Fibrinkleber (Bild: Genzyme)	7
Abbildung 2: Debridement und Implantation der MACI-Kollagenmembran über eine Miniarthrotomie (Foto: E. Basad)	8
Abbildung 3: Gleicher Patient wie in Abb.2 ein Jahr nach Einsetzen der MACI-Kollagenmembran	9
Abbildung 4: Lokalisationsabhängige demographische Daten OP-Alter, Höhe, Körpergewicht und BMI: Arithmetisches Mittel \pm eine Standardabweichung (links, rot), Boxplot (Mitte, gelb) und Dot Chart der Rohdaten (rechts, schwarze offene Kreise)	16
Abbildung 5: Meyers-Werte im Gesamtkollektiv, die longitudinale Datenstruktur ignorierend	20
Abbildung 6: Individuelle Verläufe des Meyers-Scores im Gesamtkollektiv	21
Abbildung 7: Tegner-Lysholm-Werte im Gesamtkollektiv, die longitudinale Datenstruktur ignorierend	22
Abbildung 8: Individuelle Verläufe des Tegner-Lysholm-Scores im Gesamtkollektiv	23
Abbildung 9: Lysholm-Gillquist-Werte im Gesamtkollektiv, die longitudinale Datenstruktur ignorierend	24
Abbildung 10: Individuelle Verläufe des Lysholm-Gillquist-Scores im Gesamtkollektiv	25
Abbildung 11: Meyers-Werte getrennt nach Defektlokalisierung und zeitlichem Verlauf	27
Abbildung 12: Individuelle Verläufe des Meyers-Scores getrennt nach Defektlokalisierung	28
Abbildung 13: Tegner-Lysholm-Werte getrennt nach Defektlokalisierung und zeitlichem Verlauf	30

Abbildung 14: Individuelle Verläufe des Tegner-Lysholm-Scores getrennt nach Defektlokalisation	31
Abbildung 15: Lysholm-Werte getrennt nach Defektlokalisation und zeitlichem Verlauf	33
Abbildung 16: Individuelle Verläufe des Lysholm-Scores getrennt nach Defektlokalisation	34
Abbildung 17: Meyers-Werte getrennt nach Ätiologie der Defektentstehung im zeitlichen Verlauf	36
Abbildung 18: Individuelle Verläufe der Meyers-Werte getrennt nach Ätiologie der Defektentstehung.....	37
Abbildung 19: Tegner-Werte getrennt nach Ätiologie der Defektentstehung im zeitlichen Verlauf	38
Abbildung 20: Individuelle Verläufe Tegner-Werte getrennt nach Ätiologie der Defektentstehung.....	39
Abbildung 21: Lysholm-Gillquist-Werte getrennt nach Ätiologie der Defektentstehung im zeitlichen Verlauf.....	40
Abbildung 22: Individuelle Verläufe der Lysholm-Werte getrennt nach Ätiologie der Defektentstehung.....	41
Abbildung 23: Regenerathypertrophie nach MACI retropatellar. Diese Form der Hypertrophie fand sich nur bei retropatellarer Lokalisation. (Foto: E. Basad).....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zuordnung der erreichten Punktzahl im Meyers-Score	10
Tabelle 2: Meyers-Score nach Meyers.....	11
Tabelle 3: Tegner Aktivitätsscore (Aktivitätsscore nach Tegner und Lysholm)	12
Tabelle 4: Lysholm-Score (modifizierter Score nach Lysholm und Gillquist).....	13
Tabelle 5: Zuordnung der erreichten Punktzahl im Lysholm-Score	13
Tabelle 6: Demographische Daten der drei Zonen bei MACI am Knie.....	18
Tabelle 7: Durchschnittliche und mediane Gesamt-Scores im zeitlichen Verlauf nach MACI	19
Tabelle 8: Durchschnittlicher und medianer Meyers-Score im zeitlichen Verlauf nach MACI aufgeteilt in Abhängigkeit von Defektlokalisation.....	26
Tabelle 9: Durchschnittlicher und medianer Tegner-Lysholm-Score im zeitlichen Verlauf nach MACI in Abhängigkeit von Defektlokalisation	29
Tabelle 10: Durchschnittlicher und medianer Lysholm-Gillquist-Score im zeitlichen Verlauf nach MACI in Abhängigkeit von Defektlokalisation	32
Tabelle 11: Durchschnittliche Gesamtscores in Abhängigkeit von Ätiologie der Defektentstehung akut/graduell.....	35

Literaturverzeichnis

1. Anders, Sven; Schaumburger, Jens; Schubert, Thomas; Grifka, Joachim; Behrens, Peter (2008): Matrixassoziierte autogene Chondrozytentransplantation (MACT). Operative Orthopädie und Traumatologie 20: 208–219
2. Bachmann, G.; Basad, E.; Lommel, D.; Steinmeyer, J. (2004): MRI in the follow-up of matrix-supported autologous chondrocyte transplantation (MACI) and microfracture. Der Radiologe 44: 773–782
3. Bartlett, W.; Krishnan, S. P.; Skinner, J. A.; Carrington, RWJ; Briggs, T. W.R.; Bentley, G. (2006): Collagen-covered versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee. A comparison of tourniquet times Implantation de chondrocytes recouverts de collagène vs matrice autologue. European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology 16: 315–317
4. Basad, Erhan; Ishaque, Bernd; Bachmann, Georg; Stürz, Henning; Steinmeyer, Jürgen (2010): Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomised study. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 18: 519–527
5. Behrens, P.; Bosch, U.; Bruns, J.; Erggelet, C.; Esenwein, S. A.; Gaissmaier, C. et al. (2004): Indikations- und Durchführungsempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Gewebereneration und Gewebeersatz“ zur Autologen Chondrozyten-Transplantation (ACT). Recommendations for Indication and Application of ACT of the Joined Advisory Board of the German Societies for Traumatology (DGU) and Orthopaedic Surgery (DGOOC). Z Orthop Ihre Grenzgeb 142: 529–539
6. Behrens, P.; Ehlers, E. M.; Köchermann, K. U.; Rohwedel, J.; Russlies, M.; Plötz, W. (1999): New therapy procedure for localized cartilage defects. Encouraging results with autologous chondrocyte implantation. MMW Fortschritte der Medizin 141: 49–51
7. Behrens, Peter; Bitter, Thomas; Kurz, Bodo; Russlies, Martin (2006): Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACT/MACI)--5-year follow-up. Knee 13: 194–202

8. Benthien, Jan P.; Schwaninger, Manuela; Behrens, Peter (2011): We do not have evidence based methods for the treatment of cartilage defects in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 19: 543–552
9. Bentley, G.; Biant, L. C.; Carrington, R. W. J.; Akmal, M.; Goldberg, A.; Williams, A. M. et al. (2003): A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg Br* 85: 223–230
10. Brittberg, M.; Lindahl, A.; Nilsson, A.; Ohlsson, C.; Isaksson, O.; Peterson, L. (1994): Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 331: 889–895
11. Browne, Jon E.; Anderson, Allen F.; Arciero, Robert; Mandelbaum, Bert; Moseley, J. Bruce; Micheli, Lyle J. et al. (2005): Clinical outcome of autologous chondrocyte implantation at 5 years in US subjects. *Clin Orthop Relat Res* 436: 237–245
12. Brunner E, Langer F. (2000): Nonparametric analysis of ordered categorical data in designs with longitudinal observations and small sample sizes. *Biom J* 42: 663–675
13. Buckwalter, J. A. (2002): Articular cartilage injuries. *Clin Orthop Relat Res* 402: 21–37
14. Cherubino, P.; Grassi, F. A.; Bulgheroni, P.; Ronga, M. (2003): Autologous chondrocyte implantation using a bilayer collagen membrane: a preliminary report. *Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)* 11: 10–15
15. D'Aubigné, R. Merle; Postel, M. (2009): The classic: functional results of hip arthroplasty with acrylic prosthesis. 1954. *Clin Orthop Relat Res* 467: 7–27
16. Diab, M.; Wu, J. J.; Eyre, D. R. (1996): Collagen type IX from human cartilage: a structural profile of intermolecular cross-linking sites. *Biochem J* 314: 327–332
17. Drenckhahn, Detlev; Christ, B.; Benninghoff, Alfred; Benninghoff-Drenckhahn (Hg.) (2003): *Zellen- und Gewebelehre, Entwicklungslehre, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem. Unter Mitarbeit von D. Drenckhahn und E. Hunziker. 16., völlig neu bearb. Aufl. München: Urban & Fischer (Anatomie, Bd. 1)*
18. Eyre, D. R. (1991): The collagens of articular cartilage. *Semin Arthritis Rheum* 21: 2–11

19. Farr, Jack (2007): Autologous chondrocyte implantation improves patellofemoral cartilage treatment outcomes. *Clin Orthop Relat Res* 463: 187–194
20. Fuss, M.; Ehlers, E. M.; Russlies, M.; Rohwedel, J.; Behrens, P. (2000): Characteristics of human chondrocytes, osteoblasts and fibroblasts seeded onto a type I/III collagen sponge under different culture conditions. A light, scanning and transmission electron microscopy study. *Ann. Anat* 182: 303–310
21. Gobbi, Alberto; Kon, Elizaveta; Berruto, Massimo; Filardo, Giuseppe; Delcogliano, Marco; Boldrini, Lorenzo et al. (2009): Patellofemoral full-thickness chondral defects treated with second-generation autologous chondrocyte implantation: results at 5 years' follow-up. *Am J Sports Med* 37: 1083–1092.
22. Gomoll, Andreas H.; Probst, Christian; Farr, Jack; Cole, Brian J.; Minas, Tom (2009): Use of a type I/III bilayer collagen membrane decreases reoperation rates for symptomatic hypertrophy after autologous chondrocyte implantation. *Am J Sports Med* 37: 20-23
23. Goodfellow, J.; Hungerford, D. S.; Zindel, M. (1976): Patello-femoral joint mechanics and pathology. 1. Functional anatomy of the patello-femoral joint. *J Bone Joint Surg Br* 58: 287–290
24. Haddo, Omar; Mahroof, S.; Higgs, D.; David, L.; Pringle, J.; Bayliss, M. et al. (2004): The use of chondrogide membrane in autologous chondrocyte implantation. *Knee* 11: 51–55
25. Hangody, László; Füles, Péter (2003): Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weight-bearing joints: ten years of experimental and clinical experience. *The Journal of bone and joint surgery* 85: 25–32
26. Horas, U.; Pelinkovic, D.; Herr, G.; Aigner, T.; Schnettler, R. (2003): Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial. *The Journal of bone and joint surgery* 85: 185–192
27. Hunziker, E. B. (1999): Biologic repair of articular cartilage. Defect models in experimental animals and matrix requirements. *Clin Orthop Relat Res* 367: 135-46

28. Jäger, M.; Bittersohl, B.; Zilkens, C.; Herten, M.; Krauspe, R. (2011): Zelltherapie zur Knorpelregeneration im Kniegelenk. *Z Orthop Unfall* 149: 37–44
29. Knutsen, Gunnar; Drogset, Jon Olav; Engebretsen, Lars; Grøntvedt, Torbjørn; Isaksen, Vidar; Ludvigsen, Tom C. et al. (2007): A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. *J Bone Joint Surg Am* 89: 2105–2112
30. Knutsen, Gunnar; Engebretsen, Lars; Ludvigsen, Tom C.; Drogset, Jon Olav; Grøntvedt, Torbjørn; Solheim, Eirik et al. (2004): Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 86: 455–464
31. Kon, Elizaveta; Gobbi, Alberto; Filardo, Giuseppe; Delcogliano, Marco; Zaffagnini, Stefano; Marcacci, Maurilio (2009): Arthroscopic second-generation autologous chondrocyte implantation compared with microfracture for chondral lesions of the knee: prospective nonrandomized study at 5 years. *Am J Sports Med* 37: 33–41
32. Krishnan, S. P.; Skinner, J. A.; Bartlett, W.; Carrington, R. W. J.; Flanagan, A. M.; Briggs, T. W. R.; Bentley, G. (2006): Who is the ideal candidate for autologous chondrocyte implantation? *J Bone Joint Surg Br* 88: 61–64
33. LaPrade, Robert F.; Botker, Jesse C. (2004): Donor-site morbidity after osteochondral autograft transfer procedures. *The Journal of Arthroscopic & Related Surgery* 20: 69-71
34. Lüllmann-Rauch, Renate (Hg.) (2003): Histologie. Verstehen, Lernen, Nachschlagen ; 10 Tabellen. Stuttgart: Thieme.
35. Lüring, C.; Anders, S.; Bäthis, H.; Perlick, L.; Tingart, M.; Grifka, J. (2004): Gegenwärtige Praxis der Behandlung des Knorpelschadens am Kniegelenk - Ergebnisse einer deutschlandweiten Umfrage an unfallchirurgischen und orthopädischen Kliniken. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 142: 546–552
36. Lysholm, J.; Gillquist, J. (1982): Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. *The American Journal of Sports Medicine* 10: 150–154

37. Mayne, R. (1989): Cartilage collagens. What is their function, and are they involved in articular disease? *Arthritis Rheum.* 32 (3), S. 241–246.
38. McNickle, Allison G.; L'Heureux, Daniel R.; Yanke, Adam B.; Cole, Brian J. (2009): Outcomes of autologous chondrocyte implantation in a diverse patient population. *Am J Sports Med* 37: 1344–1350
39. Mendler, M.; Eich-Bender, S. G.; Vaughan, L.; Winterhalter, K. H.; Bruckner, P. (1989): Cartilage contains mixed fibrils of collagen types II, IX, and XI. *J. Cell Biol.* 108 (1), S. 191–197.
40. Meyers, M. H.; Akeson, W.; Convery, F. R. (1989): Resurfacing of the knee with fresh osteochondral allograft. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 71: 704–713
41. Minas, T. (2001): Autologous chondrocyte implantation for focal chondral defects of the knee. *Clin. Orthop. Relat. Res* 391: 349-61
42. Mithoefer, Kai; Hambly, Karen; Della Villa, Stefano; Silvers, Holly; Mandelbaum, Bert R. (2009): Return to sports participation after articular cartilage repair in the knee: scientific evidence. *Am J Sports Med* 37: 167S-76S
43. Mithoefer, Kai; Williams, Riley J.; Warren, Russell F.; Potter, Hollis G.; Spock, Christopher R.; Jones, Edward C. et al. (2005): The microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions in the knee. A prospective cohort study. *J Bone Joint Surg Am* 87: 1911–1920
44. Mohr, Winfried (1984): Gelenkkrankheiten. Diagnostik und Pathogenese makroskopischer und histologischer Strukturveränderungen. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
45. Niemeyer, P.; Koestler, W.; Südkamp, N. P. (2011): Probleme und Komplikationen chirurgischer Verfahren zur Behandlung vollschichtiger Knorpeldefekte am Kniegelenk. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 149: 45–51
46. Niemeyer, P.; Salzmann, G. M.; Hirschmüller, A.; Südkamp, N. P. (2012): Einflussfaktoren auf das Behandlungsergebnis nach autologer Knorpelzelltransplantation (ACT) am Kniegelenk. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 150:83-88

47. Niemeyer, Philipp; Pestka, Jan M.; Kreuz, Peter C.; Erggelet, Christoph; Schmal, Hagen; Suedkamp, Norbert P.; Steinwachs, Matthias (2008): Characteristic complications after autologous chondrocyte implantation for cartilage defects of the knee joint. *Am J Sports Med* 36: 2091–2099
48. Niemeyer, Philipp; Steinwachs, Matthias; Erggelet, Christoph; Kreuz, Peter C.; Kraft, Nina; Köstler, Wolfgang et al. (2008): Autologous chondrocyte implantation for the treatment of retropatellar cartilage defects: clinical results referred to defect localisation. *Arch Orthop Trauma Surg* 128: 1223–1231
49. Peterson, L.; Minas, T.; Brittberg, M.; Nilsson, A.; Sjögren-Jansson, E.; Lindahl, A. (2000): Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop Relat Res* 374: 212–234
50. Pfander, D. (2005): Physiologie und Pathophysiologie des Gelenkknorpels. *Physiology and Pathophysiology of Joint Cartilage. Akt Rheumatol* 30: 344–353
51. Poole, C. A. (1997): Articular cartilage chondrons: form, function and failure. *J Anat* 191: 1–13
52. Putz, R. (2008): Aufbau und Funktion des Gelenkknorpels. *Structure and Function of Articular Cartilage. Akt Rheumatol* 33: 22–28
53. Reijman, M.; Pols, H. A. P.; Bergink, A. P.; Hazes, J. M. W.; Belo, J. N.; Lieveense, A. M.; Bierma-Zeinstra, S. M. A. (2007): Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis* 66: 158–162
54. Rogers, Matthew W.; Wilder, Frances V. (2008): The association of BMI and knee pain among persons with radiographic knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* 9: 163
55. Rose, Tim; Craatz, Steffen; Hepp, Pierre; Raczynski, Conrad; Weiss, Joachim; Josten, Christoph; Lill, Helmut (2005): The autologous osteochondral transplantation of the knee: clinical results, radiographic findings and histological aspects. *Arch Orthop Trauma Surg* 125: 628–637
56. Saris, Daniel B. F.; Vanlauwe, Johan; Victor, Jan; Almqvist, Karl Fredrik; Verdonk, Rene; Bellemans, Johan; Luyten, Frank P. (2009): Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee: characterized chondrocyte implantation

- results in better clinical outcome at 36 months in a randomized trial compared to microfracture. *Am J Sports Med* 37: 10S-19S
57. Schewe, B.; Fritz, J.; Weise, K. (2008): Knorpelverletzungen am Kniegelenk. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date* 3: 77–94
58. Schnettler, R.; Horas, U.; Meyer, C. (2008): Autologous osteochondral transplants. *Der Orthopäde* 37: 734–742
59. Steadman, JR; Rodkey, W. G.; Briggs, K. K. (2002): Microfracture to treat full-thickness chondral defects: surgical technique, rehabilitation, and outcomes. *The journal of knee surgery* 15: 170–176
60. Steinhagen, J.; Petersen, J. P.; Catala-Lehnen, P.; Bruns, J. (2005): Operative Therapie von Knorpelschäden des Kniegelenkes. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 143: R83-R100
61. Steinwachs, M.R; Kreuz, P.C; Guhlke-Steinwachs, U.; Niemeyer, P. (2008): Aktuelle Behandlung des Knorpelschadens im Patellofemoralgelenk. *Der Orthopäde* 37: 841–847
62. Tegner, Y.; Lysholm, J. (1985): Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. *Clin Orthop Relat Res* 198: 43–49
63. Tegner, Y.; Lysholm, J.; Odensten, M.; Gillquist, J. (1988): Evaluation of cruciate ligament injuries. A review. *Acta orthopaedica Scandinavica* 59: 336–341
64. van Assche, Dieter; Staes, Filip; van Caspel, Danny; Vanlauwe, Johan; Bellemans, Johan; Saris, Daniel B.; Luyten, Frank P. (2010): Autologous chondrocyte implantation versus microfracture for knee cartilage injury: a prospective randomized trial, with 2-year follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 18: 486–495

Publikationsverzeichnis

Basad E; Wissing FR et al: A prospective study of matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI) in isolated knee cartilage defects: Two and five year results and zone specific outcomes. Eingereicht beim American Journal of Sports Medicine

Wissing FR; Balestra B (2011): Das Crowned-dens-Syndrom, a case study. Schweiz Med Forum 11: 112

Eidesstattliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Datum

Unterschrift

Danksagung

In den folgenden Zeilen möchte ich einigen Menschen danken, ohne deren Hilfe das Schreiben dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Zunächst möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Dr. med. Erhan Basad für die Überlassung des Themas bedanken. Er hat mich während des gesamten klinischen Abschnittes meines Medizinstudiums begleitet und mich auch in Phasen akuten Zeitmangels nicht zu sehr zum Schreiben gedrängt.

Mein Doktorvater Herr Professor Stürz erfährt besonderen Dank für das aufmerksame Lesen und Korrigieren meiner Arbeit. Erst durch seine fachlichen und stilistischen Anregungen konnte aus meinen Arbeitsentwürfen eine Dissertation entstehen.

Einen besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. Gerrit Eichner für die unzähligen Telefonate, Treffen, Emails und seine Zuverlässigkeit aussprechen. Er hat mich sicher durch den Dschungel der Statistik gelotst und mich stets verständlich beraten.

Meinem Freund Felix Münch möchte ich für das Korrekturlesen danken, Johannes und Moritz Hennes danke ich für die kompetente Hilfe bei der Formatierung meiner Arbeit.

Danke an das gesamte Team der Orthopädischen Uniklinik Giessen für die freundliche Aufnahme als Doktorand und die Hilfe während den Sprechstunden und Untersuchungen.

Mein besonderer Dank gilt abschließend meinen Eltern für ihre Unterstützung meinen Weg zu gehen. Danke.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**